

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局



(43)国際公開日  
2003年7月24日 (24.07.2003)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 03/059871 A1

(51)国際特許分類<sup>7</sup>: C07C 311/51,  
A61K 31/18, 31/426, 31/427, 31/4245, 31/381, 31/4412,  
31/4439, 31/64, 38/28, 45/00, 31/155, A61P 1/16, 3/04,  
3/06, 3/10, 9/10, 9/12, 13/12, 25/00, 27/02, 43/00, C07D  
213/82, 277/30, 333/40, 417/04, 417/12, 271/06

(21)国際出願番号: PCT/JP03/00098

(22)国際出願日: 2003年1月9日 (09.01.2003)

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ:  
特願2002-2178 2002年1月9日 (09.01.2002) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO.,INC.) [JP/JP]; 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo (JP).

(72)発明者: および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 鈴木伸育 (SUZUKI,Nobuyasu) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 二瓶幸夫 (NIHEI,Yukio) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 一ノ瀬英弘 (ICHINOSE,Hidehiro) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 畠中敏宏 (HATANAKA,Toshihiro) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 前園克己 (MAEZONO,Katsumi) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町

1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 大角幸治 (OHSUMI,Koji) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 近藤信雄 (KONDO,Nobuo) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP).

(74)代理人: 中村稔, 外 (NAKAMURA,Minoru et al.); 〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル Tokyo (JP).

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PII, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

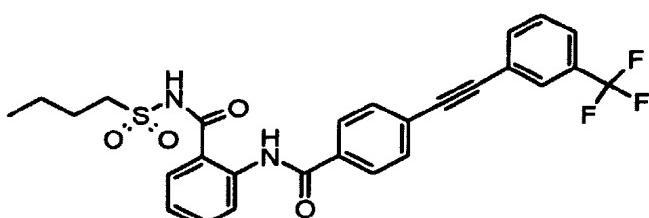
(84)指定国(広域): ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54)Title: N-ALKYLSULFONYL-SUBSTITUTED AMIDE DERIVATIVES

(54)発明の名称: N-アルキルスルfonyル置換アミド誘導体



(57)Abstract: It is intended to provide ACC activity inhibitor which are efficacious in treating obesity, hyperlipemia and fat liver seemingly induced by obesity, glucose tolerance failure, diabetes and diabetic complications (diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, diabetic great vessel disease, etc.) seemingly based on insulin resistance, hypertension and arteriosclerosis. N-Alkylsulfonyl-substituted amide derivatives, analogs thereof or pharmaceutically acceptable salts thereof have an efficacious ACC activity inhibitory effect.

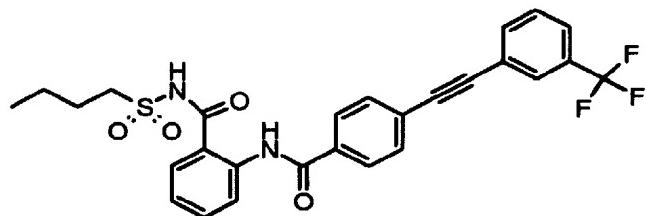
[続葉有]



## (57) 要約:

肥満症および肥満によって誘発される高脂血症、脂肪肝ならびにインスリン抵抗性に基づくと考えられる耐糖能異常、糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症など）、高血圧および動脈硬化症の治療に有効なACC活性阻害阻害剤を提供すること。

下記式のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体、その類縁体またはその医薬的に許容する塩は、有効なACC活性阻害作用を有する。



## 明細書

### N-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体

#### 発明の背景

本発明は、N-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体に係わり、詳細には、acetyl CoA carboxylase（以下、ACC略記する場合もある）阻害活性を有する新規なN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体に関する。

近年、肥満は、動脈硬化性疾患、特に冠動脈疾患の主要なリスクファクターであることが明らかとなってきた。すなわち、肥満個体では、蓄積された内臓脂肪から、脂肪酸やTNF- $\alpha$ 等の種々の因子が放出され、これらが骨格筋、肝臓および脂肪組織におけるインスリン抵抗性を惹起するとともに、肝臓における中性脂肪の合成を促進し、高脂血症をもたらすことが報告されている。更に、インスリン抵抗性によって代償的に上昇した血中のインスリンは、耐糖能異常、更には糖尿病を引き起こすだけではなく、腎臓におけるNaイオンの再吸収亢進や交感神経の活性化を介して、末梢血管抵抗を上昇させ、最終的に高血圧状態を形成する。肥満によってもたらされた高脂血症、糖尿病および高血圧は、脳血管障害や冠動脈疾患などの動脈硬化症に基づく血管障害を惹起し、生命予後に深刻な影響を与えるものと考えられている。

肥満治療の基本は運動療法と食事療法であるが、人間の根源的な欲求との対立、労働時間との兼ね合い、ストレスの増加など様々な要因から、設定した目標を達成することには多大の困難が伴う。極度の肥満患者には胃縮小術、胃バイパス術などの外科治療が適応されることがあるが、肥満者は開腹手術をすると感染、脂肪融解などの創合併症をしばしば起こし、多大な時間の喪失、苦痛を伴うのが現状である。従って、安全かつ簡便に食事・運動療法を補完することのできる医

薬品の併用が必要とされている。現在、抗肥満薬として使用されている医薬品として、マジンドール、シブトラミンなどの中枢性食欲抑制剤と、膵リバーゼ阻害剤であるオルリストが挙げられる。中枢作動性の薬剤では、口渴、便秘、胃不快感、時には幻聴・幻視など重篤な副作用が出現することがあり、また、オルリストでは、下痢、失禁、放屁などの消化管における副作用が認められている。概ね、これらの抗肥満薬については、副作用の出現しない投与量では効果は緩やかであり、長期にわたる使用の安全性は未だ確立されておらず、肥満に深く関わるインスリン抵抗性などに対する有益な作用はほとんど認められていないのが現状である。

インスリン抵抗性に関しては、ビグアナイド剤やペルオキシゾーム増殖関連レセプター（以下、PPARと略する）ガンマのアゴニストを使用した治療が広く行われている。ビグアナイド剤に関しては、主に非インスリン依存性糖尿病患者に対して、インスリン抵抗性の改善に加え、血糖降下作用や高脂血症改善作用を示すことが報告されている。しかしながら、その単独での治療効果は不十分であり、また、上腹部不快感、嘔気、下痢などの消化器症状に加え、乳酸アシドーシス等の生命の危険を伴う副作用を示すことが明らかとなっている。PPARガンマアゴニストに関しては、ビグアナイド剤と同じく、非インスリン依存性糖尿病患者のインスリン抵抗性、高血糖、高脂血症および高血圧を改善するが、副作用（肥満、劇症肝炎）の点で、未だ満足できるものとは言い難い。

ACCは、Acetyl CoAより、Malonyl CoAの合成を触媒する酵素であり、長鎖脂肪酸の合成における律速酵素である。また、ACCにより、Acetyl CoAから合成されたMalonyl CoA自体は、遊離長鎖脂肪酸のエネルギー源としての消費に関するCarnitine acyltransferaseを負に制御していることが知られている。更に、内臓脂肪組織における脂肪酸合成の活性化には、ACCの活性化が関与しているものと考えられている。従って、ACCを阻害する薬剤は、生体内における長鎖脂肪酸お

および中性脂肪の新たな合成を抑制するだけではなく、既存の脂肪組織を減少させることにより、肥満症および肥満によって誘発される高脂血症ならびにインスリン抵抗性に基づく様々な疾患の治療薬および予防薬としての可能性を有する。

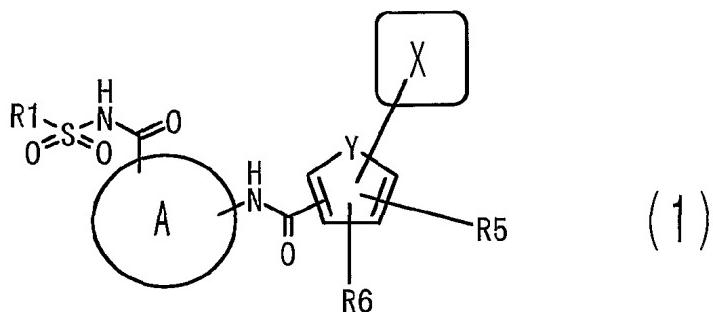
## 発明の開示

本発明の目的は、肥満症および肥満によって誘発される高脂血症、脂肪肝ならびにインスリン抵抗性に基づく様々な疾患（耐糖能異常、糖尿病、糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症、高血圧、動脈硬化症）の治療に有効なACC活性阻害を有する新規化合物を提供することである。

本発明のさらなる目的は、該化合物を含有する医薬組成物を提供することである。

本発明者らは、かかる課題を解決するために、鋭意検討した結果、下記一般式（I）で表される新規骨格を有するN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体に優れたACC阻害活性が認められることを見出し、本発明を完成するに至った。従って、本発明は、下記一般式（1）で示される新規なN-アルキルスルfonyl置換アミド誘導体を有効成分とする医薬組成物、特にACC活性阻害剤およびそれを用いた治療用医薬組成物を提供する。

下記一般式（1）で示されるN-アルキルスルfonyl置換アミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。



(式中、R 1 は、

置換もしくは無置換のC1～C20のアルキル基、置換もしくは無置換のC2～C20のアルケニル基、置換もしくは無置換のC2～C20のアルキニル基、置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換の芳香族複素環基、置換アミノ基、置換もしくは無置換のC1～C20のアルコキシル基、置換もしくは無置換のC2～C20のアルケニルオキシ基、置換もしくは無置換のC2～C20のアルキニルオキシ基またはR 2 -O-で表される基（式中、R 2 は置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基または置換もしくは無置換の芳香族複素環基であり）であるか、又は

R 1 -SO2-は、置換又は無置換の複素環基に置き換えたものであり、

Yは、-CR3=CR4-、-CO-NR3-、-NR3-CO-、-N=CR3-もしくは-CR3=N-で表される基または硫黄原子もしくは酸素原子であり、

一般式（1）中、R 1 、R 2 、R 3 、R 4 、R 5 、R 6 はそれぞれ同じでも異なってもよく、

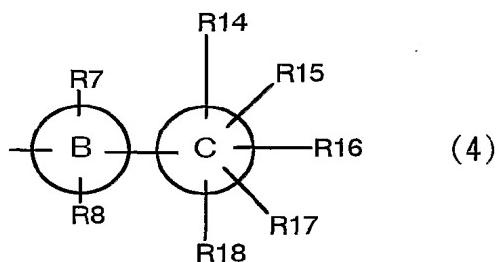
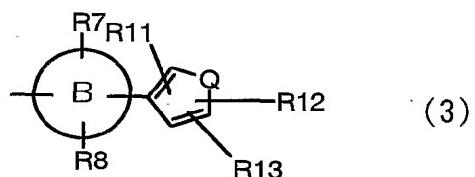
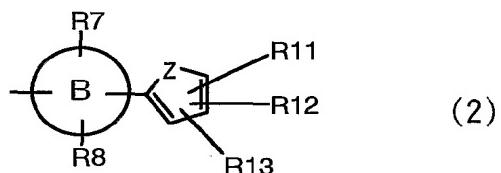
R 3 、R 4 、R 5 、R 6 は、

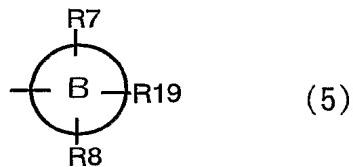
それぞれ置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換のC1～C12のアルキル基、置換もしくは無置換のC2～C12のアルケニル基、置換もしくは無置換のC2～C12のアルキニル基、または置換もしくは無置換のC1～C12のアルコキシル基、水素原子、水酸基、メルカプト基、置換もしくは無置換のC1～C12の置

換アミノ基、置換もしくは無置換のC1～C6のアルキルチオ基、ニトロ基、ハログン原子またはシアノ基であり、

A部分は、置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換の芳香族複素環基、置換もしくは無置換の環状アルキル基、無置換もしくは置換の環状アルケニル基、置換もしくは無置換の非芳香族複素環基又は環状置換基を有するアルキレン基であり、

Xは、一般式(2)、(3)、(4)、(5)、R20のいずれかで表され、





一般式(2)、(3)、(4)、(5)中のR7、R8、R9、R10、R11、R12、R13、R14、R15、R16、R17、R18、R19は、それぞれ同じでも異なってもよく、置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換のC1～C12のアルキル基、置換もしくは無置換のC2～C12のアルケニル基、置換もしくは無置換のC2～C12のアルキニル基、または置換もしくは無置換のC1～C12のアルコキシリル基、水素原子、水酸基、メルカプト基、置換もしくは無置換のC1～C12の置換アミノ基、置換もしくは無置換のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキルチオ基、ニトロ基、ハロゲン原子、またはシアノ基であり、

Zは-CR9=CR10-、-N=CR9-もしくは-CR9=N-で表される基または硫黄原子もしくは酸素原子であり、

Qは-CR9=N-で表される基または硫黄原子もしくは酸素原子であり、

環Bは、

置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基、環の員数が4から9の置換もしくは無置換である複素環、無置換または置換の環状アルキル基、無置換または置換の環状アルケニル基を含み、

環Cは、

ピリジン環、フラン環、チオフェン環をのぞいた置換もしくは無置換の芳香族複素環基、置換もしくは無置換の環状アルキル基、無置換または置換の環状アルケニル基であり、

R20は、

置換もしくは無置換のC1～C12のアルキル基、置換もしくは無置換のC2～C12のア

ルケニル基、置換もしくは無置換のC2～C12のアルキニル基、または置換もしくは無置換のC1～C12のアルコキシリル基、水素原子、水酸基、メルカプト基、置換もしくは無置換のC1～C12の置換アミノ基、置換もしくは無置換のC1～C6のアルキルチオ基、ニトロ基、ハロゲン原子、またはシアノ基であり、

また、R<sub>7</sub>とR<sub>8</sub>は、一般式(1)中のR<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>あるいは一般式(2)、(3)、(4)、(5)中のR<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>19</sub>のいずれかと共有結合して、環構造をとるものも含む。)

本発明は、上記N-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とするACC活性阻害剤及び医薬組成物を提供する。

本発明は、又、上記N-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とする肥満症、高脂血症、脂肪肝、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病性合併症、高血圧、動脈硬化症の予防および/または治療薬又は血糖降下剤を提供する。

本発明は、又、上記N-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体またはその医薬的に許容される塩と、下記A群の薬剤のいずれか一つまたは二つとを有効成分とする肥満症、高脂血症、脂肪肝、耐糖能異常、糖尿病、糖尿病性合併症、高血圧、動脈硬化症の予防および/または治療薬又は血糖降下剤を提供する。

A：インスリン、スルホニルウレア剤、アルファーグリコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、PPAR-ガンマアゴニスト、PPAR-ガンマアンタゴニスト、PPAR-アルファアゴニスト、SGLT阻害剤、GLP-1受容体アンタゴニスト、DPP-IV阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、糖尿病性神経障害治療薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、抗酸化剤、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗剤、ベータ遮断薬、α1遮断薬、利尿剤、抗肥満薬、低エネルギー食。

## 発明を実施するための最良の形態

本発明のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体について更に詳細に説明する。

本明細書中においては、「C 1～C 12のアルキル基」としては、直鎖状、分岐鎖または環状のいずれでもよく、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、2-メチルプロピル、1-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、シクロブチル、n-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、シクロペンチル、2, 2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、1-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、シクロヘキシル、n-ヘプチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、4, 4-ジメチルペンチル、1-プロピルブチル、2-エチルペンチル、シクロヘキシルメチル、1, 1-ジエチルプロピル、シクロヘプチル、n-オクチル、1-メチルオクチル、6-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、2-エチルヘキシル、2-ヘキシルエチル、5, 5-ジメチルヘキシル、シクロオクチル、n-ノニル、1-メチルオクチル、7-メチルオクチル、6, 6-ジメチルヘプチル、n-デシル、1-メチルノニル、8-メチルノニル、7, 7-ジメチルオクチル、n-ウンデカシル、1-メチルデシル、1-メチルデシル、9-メチルデシル、8, 8-ジメチルノニル、n-ドデシル、1-メチルウンデシル、10-メチルウンデシル、5-メチルウンデシル、9, 9-ジメチルデシル、ビシクロ [2.2.1] ヘプチル、シクロオクチル、6, 6-ジメチル-ビシクロ [3.1.1] ヘプチル等を例示することができる。これらのうち炭素数1～9のアルキル基が好ましい。また、これらのアルキル基には更に種々の置換基が置換されていてもよい。そのような置換基としては、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素等のハロゲン原子、シリル基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、水

酸基、アルコキシ基、チオール基、トリクロロメチル基、トリフルオロメチル基、フェニル、ナフチル基等の芳香族炭化水素基、チエニル、フリル、ピリジル基等の芳香族複素環基を例示することができる。また、これらの芳香族炭化水素および芳香族複素環基には、さらに前記ハロゲン原子、ハロゲン化アルキル基、ハロゲン化アルコキシ基、アルキル基、アルコキシ基、チオール基、ニトロ基、アルキルアミノ基、アミノ基、シアノ基、水酸基等の置換基を有することもできる。

また、「C 1～C 20 のアルキル基」としては、直鎖状、分岐鎖または環状のいずれでもよく、上記したような例示に加え、ドデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ペントадиシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル等を例示することができ、これらのアルキル基には、更に種々の置換基が置換されていてもよい。この置換基としては、前記の「C 1～C 12 のアルキル基」への置換基と同一の置換基を挙げることができる。

また、「C 2～C 20、C 2～C 12 等のアルケニル基、アルキニル基、アルコシキル基、アルキルチオ基」としては、直鎖状環状、分岐鎖状のいずれでもよく、アルキル基の場合と同様に例示でき、これらアルケニル基、アルキニル基、アルコキシル基には、更に種々の置換基が置換されていてもよい。この置換基としては、前記の C 1 から C 12 へのアルキル基置換基と同一の置換基を挙げることができる。

アルケニル基、アルキニル基、アルコキシル基、アルキルチオ基の例としては、次のものがあげられる。

アルケニル基の例：1-メチル-1-プロペニル、1-ヘキセニル、エテニル、4, 4-ジメチル-1-ペンテニル、デセニル、イコセニル等があげられる。

アルキニル基の例：1-プロピニル、2-プロピニル、1, 3-ヘキサジイニル、2-ヘキシニル、イコサトリイニル等。

アルコキシ基の例：メトキシ、エトキシ、n-ヘキシリオキシ、3-メチルブトキシ、イコシリオキシ、ノナデシオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ等。

アルキルチオ基の例：メチルチオ、エチルチオ、2-メチル2-プロピルチオ、3-メチルブチルチオ、n-ヘキシリチオ等。

また、「置換アミノ基」としては、窒素原子に本明細書において示す置換あるいは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基、または置換もしくは無置換の芳香族複素環基が1ないし2置換した基であり、さらにこれらアルキル、アルケニル基は結合する窒素原子と一体となり、5, 6, 7員の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでもよい複素環を形成することもできる。この置換アミノ基としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジエチルアミノ、2-プロペニルアミノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、パーキドロアゼビニル、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ピリジルアミノ、フリルアミノ、チエニルアミノ、ピペリジノ、1-ピロリジニル、3-ブテニルアミノ等をあげることができる。

また、「置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基」とは、単環式または多環式であり、さらに環状に1個以上の種々の置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基をいい、たとえばフェニル、メチルフェニル、ジメチルフェニル、メトキシフェニル、ジメトキシフェニル、フルオロフェニル、ジニトロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ジメチルアミノフェニル、メルカプトフェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル基等を挙げることができる。

また、「置換もしくは無置換の芳香族複素環基」とは、構成原子として窒素原子、硫黄原子、酸素原子、リン原子等のヘテロ原子を少なくとも1個以上含む、4員環、5員環、6員環、7員環、8員環または9員環の基であり、これらは、

ベンゼン環と縮合していてもよく、さらに環上に1個以上の種々の置換基を有していてもいい、例えば、ピリジル、フリル、チエニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリミジル、ピラジニル、ホモピペラジニル、イソオキサゾリル、イソインドリル、ピロリル及びチアゾール等を挙げることができる。

また、「置換もしくは無置換の非芳香族複素環基」とは、構成原子として窒素原子、硫黄原子、酸素原子及びリン原子等のヘテロ原子を少なくとも1個含む、4から9員環の基をいい、例えばチアゾリジニル等を挙げることができる。ヘテロ原子として、窒素原子及び／又は硫黄原子を含むものが好ましい。

なお、本明細書において、単に「複素環」と称する場合、芳香族複素環基と非芳香族複素環基との両方を含む。

また、「環状置換基を有するアルキレン基」とは、C1～C12、好ましくはC1～C6のアルキレン基をいい、環状置換基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の環状アルキル基、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等の環状アルケニル基、フェニル、メチルフェニル、ジメチルフェニル、メトキシフェニル、ジメトキシフェニル、フルオロフェニル、ジニトロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ジメチルアミノフェニル、メルカプトフェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル基等の芳香族炭化水素基、及びピリジル、フリル、チエニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリミジル、ピラジニル、ホモピペラジニル、イソオキサゾリル、イソインドリル、ピロリル及びチアゾール等の芳香族複素環基等を挙げることができる。

本発明が提供する前記一般式(1)で表されるN-アルキルスルフォニル置換

アミド誘導体において、

R<sub>1</sub>が、置換もしくは無置換のC1～C20のアルキル基、置換もしくは無置換のC2～C20のアルケニル基、置換もしくは無置換のC2～C20のアルキニル基、置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換の芳香族複素環基、置換アミノ基、置換もしくは無置換のC1～C20のアルコキシル基、置換もしくは無置換のC2～C20のアルケニルオキシ基、置換もしくは無置換のC2～C20のアルキニルオキシ基またはR<sub>2</sub>-O-で表される基（式中、R<sub>2</sub>は置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基または置換もしくは無置換の芳香族複素環基であり）、

Yが、-CR<sub>3</sub>=CR<sub>4</sub>-、-N=CR<sub>3</sub>-もしくは-CR<sub>3</sub>=N-で表される基または硫黄原子もしくは酸素原子であり、

A部分が、置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換の芳香族複素環基、置換もしくは無置換の環状アルキル基、無置換もしくは置換の環状アルケニル基であるのが好ましい。

また、A部分は、1, 2位または、1, 3位を置換位置とする芳香族炭化水素基、1, 2位または、1, 3位を置換位置とする芳香族複素環基、1, 2位または、1, 3位を置換位置とする環状アルケニル基、置換もしくは無置換の非環状α、β-アミノ酸の部分構造（アミノ酸のアミノ基とカルボニル基を除いた部分）であり、または1, 1位、1, 2位または、1, 3位を置換基とする環状アルキル基のいずれかが好ましい。

A部分が、1, 2位を置換位置とする芳香族炭化水素基、1, 2位を置換位置とする芳香族複素環基、1, 2位を置換位置とする環状アルケニル基、または1, 1位を置換基とする環状アルキル基のいずれかもまた好ましい。

また、A部分は置換または無置換のフェニル基であるN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体も好ましい。置換のフェニル基における置換基としては、ハロゲン原子が好ましいが、特に環Aが無置換のフェニル基であるのが好ましい。

Xは、一般式(2)、(3)、(4)、(5)、R<sub>2</sub>Oのいずれかで示される基が好ましく、特に一般式(2)またはR<sub>2</sub>Oで示される基が好ましい。更に一般式(2)の場合は、Zが-CR<sub>9</sub>=CR<sub>10</sub>-で示される基が好ましい。ここで特にR<sub>9</sub>及びR<sub>10</sub>が水素原子であるのが好ましい。R<sub>2</sub>Oの場合には、アリール基が置換したエチニル基が好ましい。そのエチニル基に結合しているアリール基には、フッ素原子あるいはフッ素原子を含む置換基が結合しているものが好ましい。R<sub>2</sub>Oの場合にはまた、フェノキシ基又はベンジルオキシ基等のアルコキシ基もまた好ましい。このアルコキシ基には、フッ素原子又はフッ素原子を含む置換基が結合しているものが好ましい。置換基の数は特に限定されない。

R<sub>9</sub>～R<sub>18</sub>が、ハロゲン原子置換C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>のアルキル基又はアルコキシル基であるのが好ましく、特にフッ素原子置換C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>のアルキル基又はアルコキシル基であるのが好ましい。

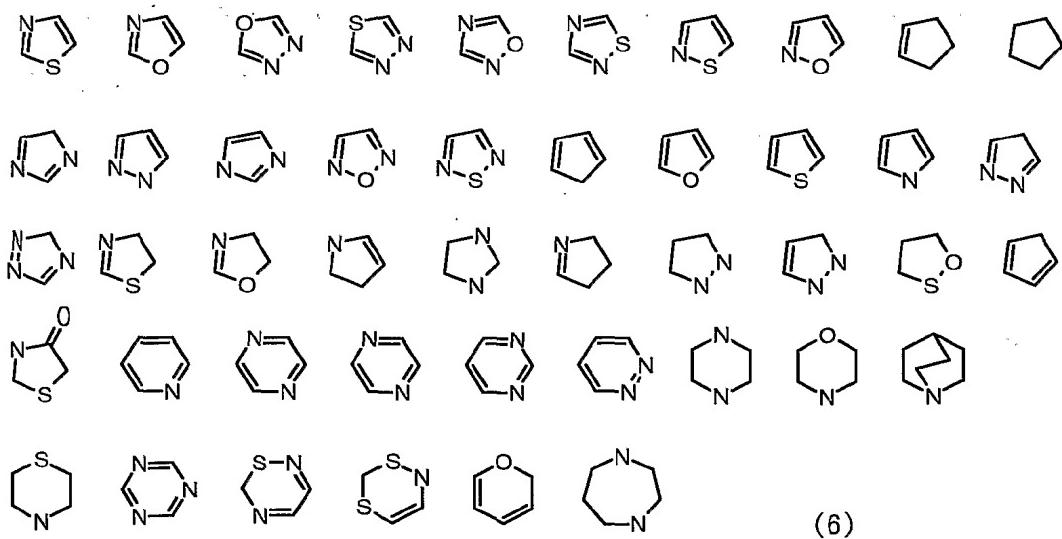
また、(1)式中のYは、-CR<sub>3</sub>=CR<sub>4</sub>-、-N=CR<sub>3</sub>-もしくは-CR<sub>3</sub>=N-で表される基または硫黄原子もしくは酸素原子であるのが好ましい。Yが、-CR<sub>3</sub>=CR<sub>4</sub>-、硫黄原子または酸素原子で示されるいずれかの基が好ましく、特に-CR<sub>3</sub>=CR<sub>4</sub>-が好ましい。ここで特にR<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>が水素原子であるのが好ましい。Yが、-CO-NR<sub>3</sub>-、-NR<sub>3</sub>-CO-で表される基であるとき、R<sub>3</sub>が置換もしくは無置換のC<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル基、特にアリール置換アルキル基が好ましい。このとき、該アリール基がハロゲン原子を含む置換基でモノ-又はジ-置換されているのが好ましい。Yを含む環式基が、アミド結合を構成する炭素原子に結合する位置は特に限定されないが、以下に示すものであるのもまた好ましい。



R 5及びR 6としては、それぞれ置換もしくは無置換のC1～C12のアルキル基、置換もしくは無置換のC2～C12のアルケニル基、または置換もしくは無置換のC1～C12のアルコキシル基、水素原子、水酸基、メルカプト基、置換もしくは無置換のC1～C12の置換アミノ基、置換もしくは無置換のC1～C6のアルキルチオ基、ニトロ基、ハロゲン原子、またはシアノ基であるのが好ましく、特に水素原子又はハロゲン原子であるのが好ましい。

環Bは、

置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基、環の員数が4から9の置換もしくは無置換である複素環、無置換または置換の環状アルキル基、無置換または置換の環状アルケニル基を含む。例えば、環Bは、以下の(6)に示すような環があげられる。



これらのうち、環Bは、環の員数が4から9の置換もしくは無置換である複素環で示される基が好ましく、特に環の員数が5の複素環で示される基、更にはチアゾール環もしくはオキサジアゾール環で示される基が好ましい。

環Cは、ピリジン環、フラン環、チオフェン環を除いた置換もしくは無置換の芳香族複素環基、置換もしくは無置換の環状アルキル基、無置換または置換の環状アルケニル基である。これらのうち、5～6員である芳香族複素環基が好ましい。

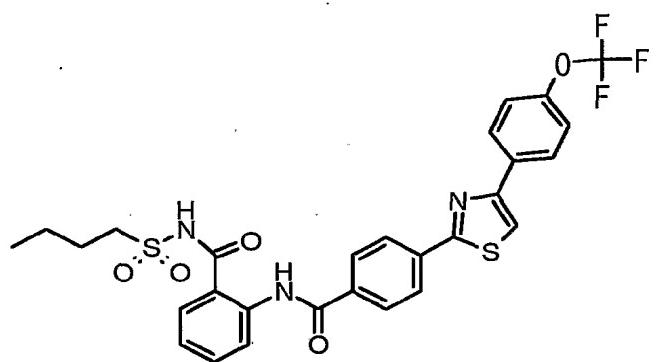
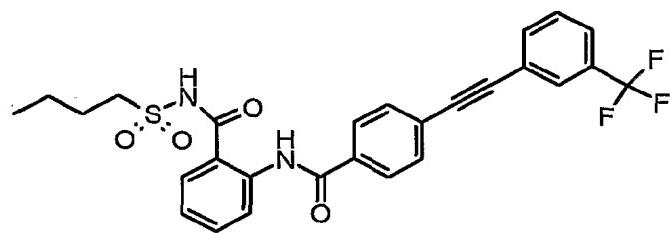
R<sub>1</sub>は、置換もしくは無置換のC1～C20のアルキル基、置換もしくは無置換のC2～C20のアルケニル基、置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換のC1～C20のアルコキシル基、置換もしくは無置換のC2～C20のアルケニルオキシ基が好ましく、特に置換もしくは無置換のC1～C10のアルキル基が好ましい。ここで、アルキル基は、主鎖中にイオウ原子のようなヘテロ原子を含んでいてもよく、炭素数3～6の環状アルキル基であってもよい。

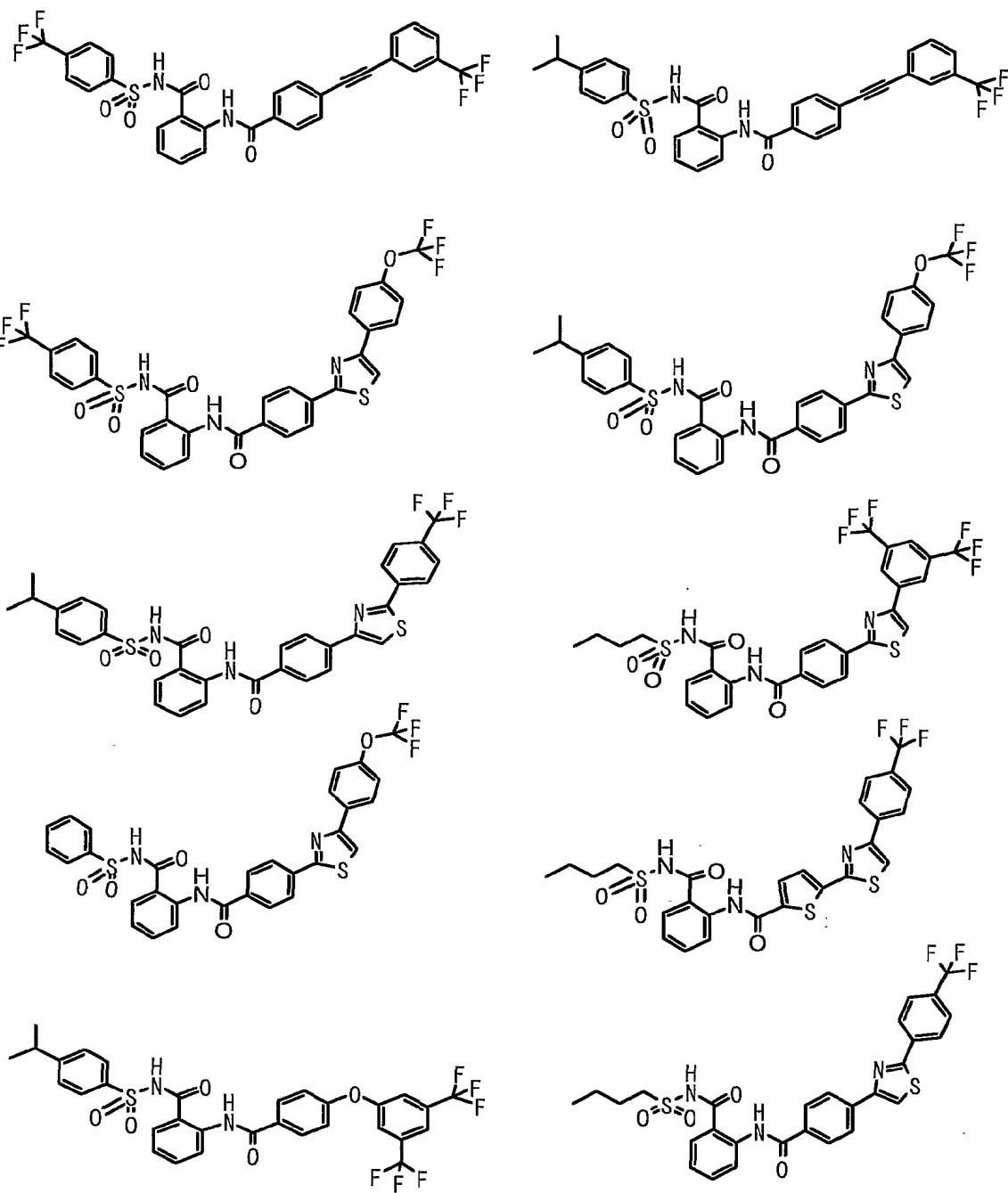
R<sub>1-SO2-</sub>が置換又は無置換の複素環基であるときの複素環基としては、チアゾール基、ピリジル基、フェニル基が好ましい。

上記R<sub>1</sub>～R<sub>20</sub>に規定の置換アルキル基などにおける置換基としては、カルボキシル基、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、フルオロメチル基、パーフルオロメチル基、フルオロメトキシ基、パーフルオロメトキシ基などがあげられる。

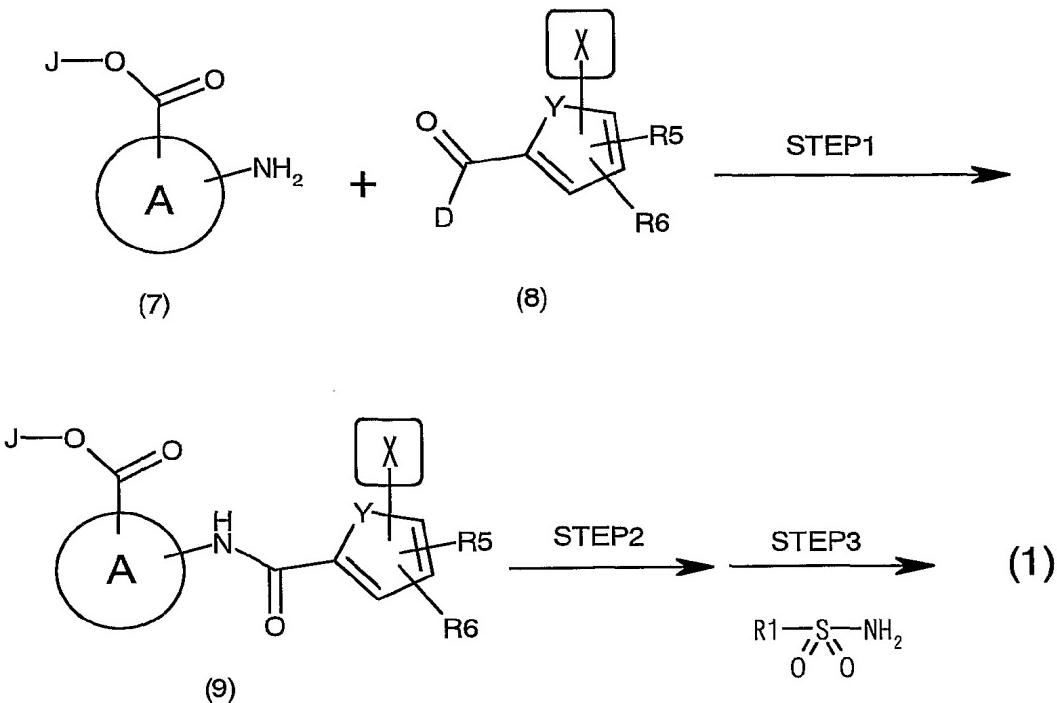
又、本発明において、その医薬的に許容される塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩があげられる。

上記一般式(1)で示される化合物として好ましい化合物として例えば、以下の化合物を例示することができる。





前記一般式（1）のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体は、例えば下記に化学式で示す製造方法によって合成することができる。



(式中のR 1、R 5、R 6、AおよびXは、前記定義のとおりであり、Jは、合成反応に用いる通常のエステル保護基であり、例えば、メチル基、エチル基、ベンジル基、アリル基等であり、Dは、フッ素、塩素、臭素、水酸基、N-ヒドロキシスクシンイミド基。4-ニトロフェノキシ基またはペンタフルオロフェノキシ基等である。)

工程1 (Step 1) では、アミン (7) とカルボニル化合物 (8) を縮合させて、エステル化合物 (9) を製造する行程である。例えば (8) が、酸クロリドの場合は、適当な塩基を存在させアミン (7) と縮合する方法、或いは (8) がカルボン酸である場合は、p-トルエンスルホン酸クロリド、クロロ炭酸エチル、ピバロイルクロリド等で酸無水物とし、適当な塩基を存在させアミン (7) と縮合する方法等が挙げられる。

また反応には、アミン (7) と、カルボニル化合物 (8) をほぼ当モル量用い

ることが好ましい。反応温度並びに反応時間は化合物の種類等により一概に限定されないが、ほぼ0°C乃至使用する溶媒の沸点程度の温度条件下に、0.1ないし2.5時間程度反応させることにより収率良く目的とする化合物を得ることができる。また、縮合剤の使用量は、カルボニル化合物(8)に対してほぼ1.2倍当量添加させるのが好ましい。

使用する塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸化物；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウム第三ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；トリメチルアミン、トリエチルアミン等のトリアルキルアミン；ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン等のピリジン類のような有機塩基又は無機塩基をあげることができる。その塩基の使用量は、カルボン酸化合物に対して1～10倍当量使用することが好ましい。

工程2(Step2)は、エステル化合物(9)中のカルボキシル基の保護基を脱保護する行程である。通常は、エステル化合物(9)をメタノール、THFに溶解し、水酸化リチウム1水和物を加え室温で十数時間攪拌し、反応終了後、減圧下溶媒を留去、残留物に1N塩酸水溶液を適当量加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、目的のカルボン酸を得る。得られたカルボン酸を工程3(STEP3)の原料として用い、アルゴン雰囲気下、1,4-ジオキサンに溶解させ、適当なカルボジイミド系縮合剤を加え100°C程度で30分攪拌後、R1-スルホンアミド誘導体と適当な塩基を加え、さらに100°C程度で20時間程度攪拌し、反応終了後、減圧下溶媒を留去、残留物を酢酸エチルで希釈、2N-塩酸水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残留物から再結晶により一般式(1)

化合物を得ることができる。

上に述べた工程 1, 2, 3 は、不活性溶媒中で反応を行うことができる、そのような溶媒とは、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（T H F）、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素；シクロヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素；ジクロルメタン、ジクロルエタン、トリクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；酢酸エチル等のエステル類；N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、或いはこれらと水との混合物を挙げることができる。

前記したすべての工程において、必要に応じて、通常行われている精製手段、例えば濾過、デカンテーション、抽出、洗浄、溶媒留去、カラム又は薄層クロマトグラフィー、再結晶、蒸留等に付すことにより単離精製することができる。

一般式（I）で示されるN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体には、これらの各種の塩、水和物や溶媒和物の形態にあるもの、これらの構造異性体又は立体異性体、特に医薬的に許容される形態にあるものを含む。

本発明は、一般式（I）で示される化合物を含むことを特徴とする肥満症および肥満によって誘発される高脂血症ならびにインスリン抵抗性に基づく様々な疾患（耐糖能異常、糖尿病、糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症、高血圧、動脈硬化症）の治療薬、或いはその治療法である。更に、本発明は、肥満症および肥満によって誘発される高脂血症ならびにインスリン抵抗性に基づく様々な疾患（耐糖能異常、糖尿病、糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症、高血圧、動脈硬化症）の予防、治療、進展防止を目的とする薬剤及び治療法である。

また、一般式（I）で示される化合物と他の医薬、例えば抗糖尿病薬や血糖降下剤が、混合された製剤として、或いはそれぞれの成分を別個に含む 2 種の製剤

として組み合わされた形態にあるものも本発明に含まれる。

一般式（I）で示される化合物と組み合わせて用いることのできる薬剤としては、例えばインスリン、例えばリスプロ、glarginなどのインスリンアナログ、例えばグリベンクラミド、トルブタミド、グリピザイド、グリメピリドなどのインスリン分泌促進剤、例えばナテグリニド、レバグリニドなどの速効性インスリン分泌促進剤、例えばアカルボース、ボグリボース、ミグリトールなどのアルファ-アグリコシダーゼ阻害剤、例えばメトオルミン、フェンフォルミンなどのビグニアイド剤、例えばロジグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾンなどのチアゾリジン骨格あるいはGI-262570、JTT-501、YM-440などの非チアゾリジン骨格のPPAR-ガンマアゴニストおよびPPAR-ガンマアンタゴニストなどのインスリン抵抗性改善剤、例えばクロフィブロートなどのPPAR-アルファアゴニスト、例えばT-1095などのSGLT阻害剤、GLP-1受容体アンタゴニスト、DPP-IV阻害剤などの血糖降下剤、例えばエパルレスタット、フィダレスタット、ゼネレスタットなどのアルドース還元酵素阻害剤、例えばメコバラミン、メキシチレンなどの糖尿病性神経障害治療薬、例えばプラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、イタバスタチンなどのHMG-CoA還元酵素阻害剤、例えばリポ酸、プロブコールなどの抗酸化剤、例えばカルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗剤、ベータ遮断薬、 $\alpha$ 1遮断薬、利尿剤などの降圧剤、例えばオルリストット、シブトラミンなどの抗肥満薬、例えばオプティファーストなどの低エネルギー食などがある。食事療法、運動療法も含め、例示していない既存の医薬及び開発・基礎研究中の医薬なども、上記の医薬品と同様に肥満症および肥満によって誘発される高脂血症ならびにインスリン抵抗性に基づく様々な疾患（耐糖能異常、糖尿病、糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症、高脂血症、高血圧、動脈硬化症）の治療を目的として一般式（I）で示される化合物と併用さ

れる場合は本発明に含まれる。

一般式（I）で示される化合物を含有する医薬をヒトに投与する場合、年齢および対象疾患の症状等により異なるが、1製剤あたりでは、好ましくは一般式（I）の化合物0.01～1000 mg程度を含有することができる。実際に好ましい投与方法、順序及び間隔は、使用される個々の薬剤の製剤、薬効発現時間、処置される個々の患者の状態（体重、体脂肪率、ボディマスインデックス、血液生化学指標など）によって、慣用技術を駆使して、及び本明細書に記載の情報を考慮して適宜選択され得る。すなわち、より好ましくは、一般式（I）で表される化合物は、その有効量、例えば、通常1日に1～100 mgを1～3回に分け、経口投与するのが好ましい。

一般式（I）と他剤の併用にあたっては、両者を同時に投与することもでき、また時を異にして投与することもできる。それぞれの薬剤について1日3回までの投与が好ましく、連続投与に伴う禁忌症が認められない限り、また個々の患者において設定される目標が得られるまで治療を繰り返すことができる。

一般式（I）を含有する医薬は、種々の剤型、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、液剤等の経口投与製剤とすることができる。これらの製剤化は、それ自体公知の方法によって行い得る。例えば、本発明の前記一般式（I）の化合物をデンプン、マンニトール、乳糖等の賦形剤；カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤；結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース等の崩壊剤；タルク、ステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤；軽質無水ケイ酸等の流動性向上剤等を適宜組み合わせて処方することにより、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤等を製造することができる。また、本発明の医薬は、注射剤とすることもできる。この製剤化は、例えば、界面活性剤や分散剤等によりあらかじめ生理食塩水等の水担体に分散または可溶化しておいてもよいし、あるいはまた、必要時にその都度分散または可溶

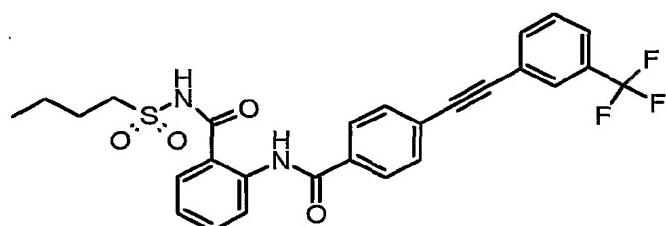
化し得るよう注射用結晶製剤または凍結乾燥製剤としておいてもよい。上記の水担体には、pH調整剤や安定化剤を任意成分として添加してもよい。かかる注射剤の投与量および投与経路は特に限定されず、病状や患者の特性に合わせて、静脈内、動脈内、皮下または腹腔内に安全かつ必要な量を、一気にまたは点滴等により投与することができる。

一般式（I）と他剤の併用にあたっては、有効成分を全て同一製剤に含める必要はなく、各成分について、或いは複数成分について、適切な一又は複数の製剤中に含めることができる。その場合、公知の又は将来開発される様々な医薬製剤の形態、例えば、経口投与製剤、注射剤などに調製することができるが、調製にあたっては、公知の又は将来開発される方法を適宜採用することができる。

### 実施例

次に、実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。以下に、合成実施例と薬理試験実施例を記す。

#### 合成実施例 1（構造を下記に示す化合物の合成例）



4-ヨード安息香酸エチル(1.11g, 4.03mmol)をジエチルアミン(10ml)に溶解し、アルゴン雰囲気下3-エチニル- $\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオトルエン(1.03g, 6.05mmol)、ジクロロビストリフェニルfosfinパラジウム(28.3mg, 0.0403mmol)及

ビヨウ化銅(15.4mg、0.0806mmol)を加え50°Cで1時間攪拌した。反応終了後、減圧下ジエチルアミンを留去、残留物に1N-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、実施例1の合成中間体であるエチルエステル1.28g(収率>99%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.42(3H, t, J=7.2Hz), 4.40(2H, q, J=7.2), 7.50(1H, dd, J=7.5), 7.58-7.61(3H, m), 7.60(2H, d, J=8.7), 7.71(1H, d, J=7.5), 7.81(1H, s), 8.05(2H, d, J=8.7)

続いて、

得られたエチルエステル(1.28g, 4.03mmol)をメタノール(10ml), THF(15ml)に溶解し、2N-NaOH(3.0ml, 6.05mmol)を加え室温で1.5h攪拌した。反応終了後、反応溶液に1N-HClを加え酸性にし、減圧下溶媒を留去、残留物に多量のH<sub>2</sub>Oを加え一晩放置した。析出した結晶を濾過し、実施例1の合成中間体であるカルボン酸1.06g(収率91%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO) : 7.70-7.73(1H, m), 7.72(2H, d, J=8.4), 7.82(1H, d, J=8.7), 7.91(1H, dd, J=7.5), 7.97(1H, s), 7.99(2H, d, J=8.4)

続いて、アルゴン雰囲気下、得られたカルボン酸517mg(1.78mmol)に対しチオニルクロライド3mlを加え60°Cで2時間攪拌後、チオニルクロライドを減圧下留去した。残留物を塩化メチレン6mlに溶解し、これをAnthranilic acid methylester 0.230ml(1.78mmol)の10mlピリジン溶液に0°Cで滴下、室温で20時間攪拌後、ピリジンを減圧下留去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、2N-HCl水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。引き続き、残留物をメタノール(10ml), THF(15ml)に溶解し、大過剰量のLiOH·H<sub>2</sub>Oを加え室温で4h攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去、残留物に1N-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し

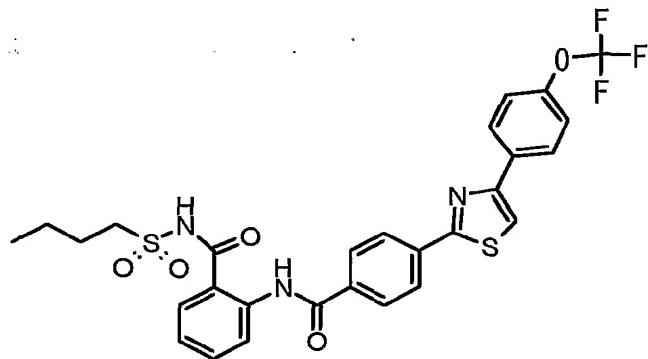
、溶媒を減圧下留去した。残留物を再結晶により精製し対応するカルボン酸556mg(収率76%)を得た。

続いて、アルゴン雰囲気下、得られたカルボン酸502mg(1.23mmol)を1,4-Dioxane20mlに溶解し、WSC·HCl 280mg(1.47mmol)を加え94°Cで30分攪拌後、Butane-1-sulfonic acid amide202mg(1.47mmol)及びDBU0.368ml(2.46mmol)を加え94°Cで20時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去、残留物を酢酸エチル25mlで希釈、2N-HCl水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をPTLCにより精製し、目的の実施例1化合物479mg(収率74%)を得た。

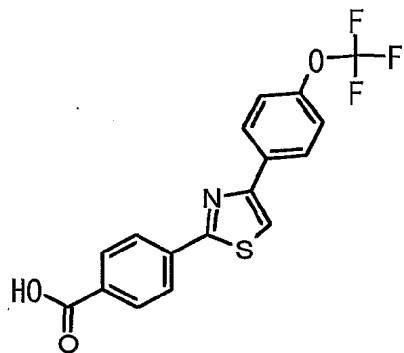
<sup>1</sup>H-NMR ( DMSO ) : 0.88 ( 3H, t, J=7.2Hz ), 1.34-1.40( 2H, m ), 1.60-1.65( 2H, m ), 2.93( 2H, t, J=7.5 ), 6.69-3.70 ( 1H, m ), 7.18-7.23( 1H, m ), 7.44-7.96( 6H, m ), 8.04-8.26( 2H, m ), 8.61-8.64( 1H, m ), 8.88-8.89( 1H, m ), 12.73( 1H, s )

MS(ESI) m/z : 529.31( MH<sup>+</sup> )

合成実施例2（構造を下記に示す化合物の合成例）



合成実施例2の合成中間体であるチアゾール環を持つ下記に示す安息香酸の合成



Wangレジン（0.91mmol/g）2.0gをNMPに懸濁させ室温で3時間放置した。余分な溶媒を除き、そこに、NMP 30ml、4-シアノ安息香酸 1.6g、ピリジン 1.45ml、2,6-ジクロロベンゾイルクロリド 1.56mlを加え、室温で20時間攪拌した。溶媒を除きさらに樹脂をNMP 30mlで2回洗浄した。溶媒を除いた後、ジクロロメタン、NMP、ジクロロメタンの順で、それぞれ30mlずつ用いて、3回ずつ洗浄し、さらにレジンを乾燥させた。

続いて、得られた樹脂に、THF：水=4：1液を50ml加え、さらに、ジチオホスフォリックアシッド O, O-ジエチルエステル 10mlを加え、80°Cで12時間攪拌した。溶媒を除き、樹脂をNMP 30mlで2回洗浄した。溶媒を除いた後、ジクロロメタン、NMP、ジクロロメタンの順で、それぞれ30mlずつ用いて、3回ずつ洗浄しさらにレジンを乾燥させた。

続いて、

得られたチオアミドレジンに、NMPを50ml加え、さらに、4-(トリフルオロメトキシ)フェナンシリブロマイド 2.5gを加え、80°Cで12時間攪拌した。溶媒を除きさらに樹脂をNMP 30mlで2回洗浄した。溶媒を除いた後、ジクロロメタン、NMP、ジクロロメタンの順で、それぞれ30mlずつ用いて、3回ずつ洗浄し、さらにレジンを乾燥させた。得られたレジンに、100

%トリフルオロ酢酸50mlを加え、1時間放置後、反応液とレジンをろ別し、反応液を、減圧下濃縮して合成実施例2の合成中間体であるチアゾール環を持つ安息香酸0.93gを得た。

続いて、アルゴン雰囲気下で、得られた安息香酸679mg(1.86mmol)に対しチオニルクロライド3mlを加え60°Cで3時間攪拌後、チオニルクロライドを減圧下留去した。残留物を塩化メチレン6mlに溶解し、これをAnthranilic acid methylester 0.240ml(1.86mmol)の10mlピリジン溶液に0°Cで滴下、室温で15時間攪拌後、ピリジンを減圧下留去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、2N-HCl水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を再結晶により精製しエステル化合物568mg(収率61%)を得た。

続いて、アルゴン雰囲気下で、得られたエステル568mg(1.14mmol)をメタノール(20ml), THF(20ml)に溶解し、LiOH·H<sub>2</sub>O 239mg(5.70mmol)を加え室温で16時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去、残留物に1N-HCl水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残留物を再結晶により精製しカルボン酸549mg(収率99%)を得た。

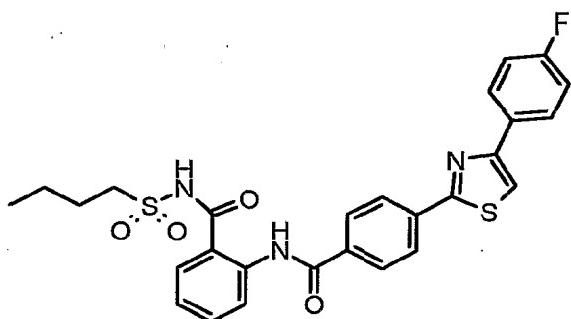
続いて、アルゴン雰囲気下、得られたカルボン酸395mg(0.816mmol)を1,4-Dioxane20mlに溶解し、WSC·HCl 187mg(0.979mmol)を加え100°Cで30分攪拌後、Butane-1-sulfonic acid amide134mg(0.979mmol)、DBU0.182ml(1.22mmol)及び、触媒量の2-t-Butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,3,2-diazaphosphorineを加え100°Cで20時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去、残留物を酢酸エチル25mlで希釈、2N-HCl水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を再結晶により精製し、目的の実施例2化合物380mg(収率77%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO) : 0.84(3H, t, J=7.2Hz), 1.33-1.43(2H, m), 1.61-1.

76( 2H, m ), 2.92-2.97( 2H, m ), 6.70-6.74( 1H, m ), 7.25-7.30( 1H, m ), 7.48-7.52( 2H, m ), 7.58-7.64( 1H, m ), 7.77-7.82( 1H, m ), 8.08-8.28( 7H, m ), 8.37( 1H, s )

MS(ESI) m/z : 604( MH+ )

### 合成実施例 3 (構造を下記に示す化合物の合成例)



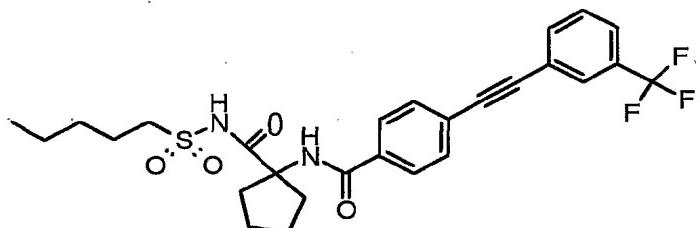
アルゴン雰囲気下で、実施例 2 と同様にして対応する原料を用いて合成したカルボン酸703mg(2.35mmol)に対しチオニルクロライド3mlを加え60°Cで2時間攪拌後、チオニルクロライドを減圧下留去した。残留物を塩化メチレン6mlに溶解し、これをAnthranilic acid methylester 0.304ml(2.35mmol)の10mlピリジン溶液に0°Cで滴下、室温で2時間攪拌後、ピリジンを減圧下留去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、2N-HCl水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をメタノール(50ml), THF(50ml)に溶解し、大過剰量の4N-NaOHを加え室温で16 h攪拌した。反応終了後、1N-塩酸を加え、減圧下有機溶媒を留去、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残留物を再結晶により精製しカルボン酸713mg (収率73%)を得た。

続いて、アルゴン雰囲気下、得られたカルボン酸713mg(1.70mmol)を1,4-Dioxa

ne20mlに溶解し、WSC・HCl 421mg(2.21mmol)を加え100°Cで30分攪拌後、Butane-1-sulfonic acid amide280mg(2.04mmol)、DBU0.432ml(2.89mmol)及び、触媒量の2-t-Butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine を加え100°Cで14時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去、残留物を酢酸エチル25mlで溶解、2N-HCl水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物を再結晶により精製し、目的の実施例2化合物659mg(収率72%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( DMSO ) : 0.82 ( 3H, t, J=7.2Hz ), 1.31-1.38( 2H, m ), 1.66-1.74( 2H, m ), 2.80-2.97( 2H, m ), 6.69-6.72( 1H, m ), 7.25-7.35( 3H, m ), 7.55-7.62( 1H, m ), 7.75-7.77( 1H, m ), 8.09-8.35( 9H, m )  
MS(ESI) m/z : 538.22( MH+ )

#### 合成実施例4（構造を下記に示す化合物の合成例）



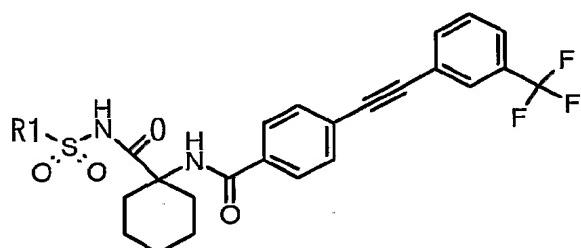
合成実施例1で合成した4-(3-トリフルオロメチルフェニルエテニル)安息香酸872mg (3.00mmol)、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチルエステル塩酸塩851mg (4.74mmol)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨージド1160mg (4.54mmol)、トリエチルアミン1.3mlを乾燥したジクロロメタンに5ml溶解し、室温で一晩攪拌した。1M塩酸20ml、酢酸エチル30mlを加えて抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮した。酢酸エチル5ml、ヘキサン25mlを加

えて析出した固体を濾取して955mg (2.30mmol)のエステル化合物を白色粉末として得た（収率77%）。

続いて、エステル化合物955mg (2.30mmol)を、エタノール10ml、1，4-ジオキサン10mlに溶解し、4M水酸化ナトリウム水溶液10mlを加えて室温で8時間攪拌した。1M塩酸50mlと酢酸エチル150mlを加え抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮乾固して、920mg (2.29mmol)のカルボン酸を白色粉末として得た（収率99%）。

続いて、得られたカルボン酸598mg (1.49mmol)、n-ペンタンスルホンアミド309mg (2.04mmol)、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデック-7-エン0.50ml (3.34mmol)、WSC塩酸塩469mg (2.45mmol)を乾燥した1，4-ジオキサン5mlに溶解し、80°Cで1晩攪拌した。放冷後、1M塩酸5mlと酢酸エチル5mlを加え攪拌後に分層し、有機層を1M塩酸2mlで洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン：THF=30:1）で精製後、減圧濃縮乾固し、酢酸エチル：ヘキサン (1:10) で懸濁後濾取して、486mg (0.909mmol)の合成実施例4化合物を白色粉末として得た（収率61%）。MS(ESI) m/z : 535 (MH<sup>+</sup>)

#### 合成実施例5～8（構造を下記に示す化合物の合成例）

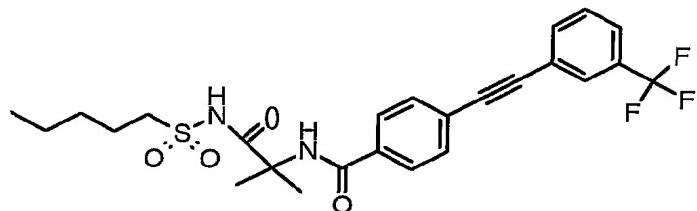


実施例 No.

	R1	MS(ESI)(MH <sup>+</sup> )
5	n-Butyl	535
6	n-Pentyl	549
7	n-Propyl	521
8	n-Hexyl	563

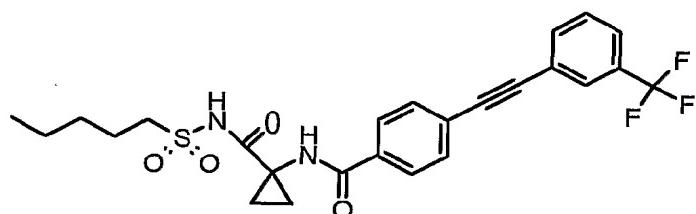
実施例 4 と同様にして対応する原料を用いて合成した。

合成実施例9（構造を下記に示す化合物の合成例）



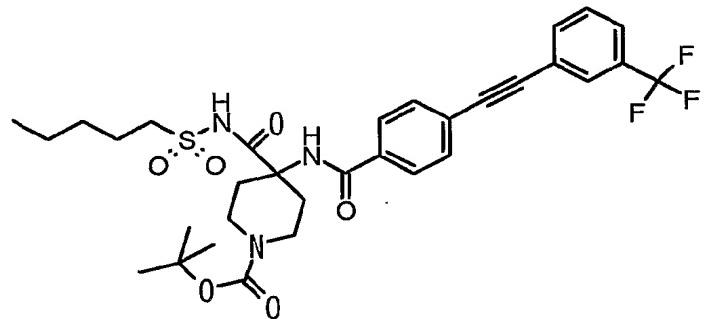
実施例 4 と同様にして対応する原料を用いて合成した。MS(ESI) m/z : 509( M H<sup>+</sup> )

合成実施例10（構造を下記に示す化合物の合成例）



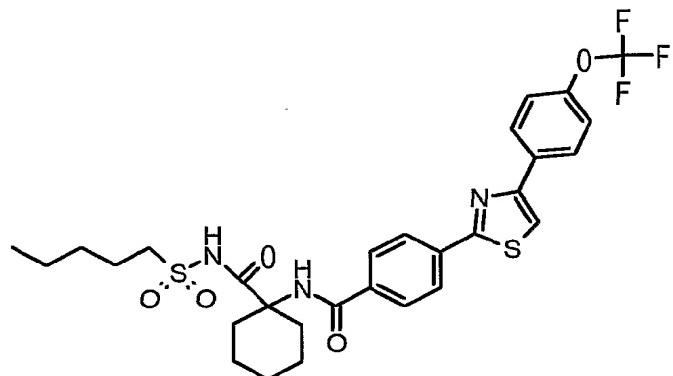
実施例 4 と同様にして対応する原料を用いて合成した。MS(ESI) m/z : 507( M H<sup>+</sup> )

合成実施例 11（構造を下記に示す化合物の合成例）



実施例 4 と同様にして対応する原料を用いて合成した。MS(ESI) m/z : 650( M<sup>+</sup> )

#### 合成実施例 1 2 (構造を下記に示す化合物の合成例)



実施例 4 と同様にして、合成実施例 2 の合成中間体であるチアゾール環を持つ下記に示す安息香酸を用いて合成した。MS(ESI) m/z : 624( MH<sup>+</sup> )

#### 合成実施例 1 3 ~ 7 1 (構造を下記に示す化合物の合成例)

下記に特別に示す化合物以外は、実施例 1 9 化合物または実施例 2 3 化合物、と同様にして、それぞれ目的物に対応するカルボン酸誘導体 2 種とスルフォニアミド誘導体 1 種を用いて合成した。

実施例 1 9 化合物についての合成について例示する。

チアゾール環を持つ安息香酸部分は、合成実施例 2 の合成中間体の合成方法によって合成し、合成原料とした。アルゴン雰囲気下で、得られた安息香酸598mgに対しチオニルクロライド3mlを加え60°Cで2時間攪拌後、チオニルクロライドを減圧下留去した。残留物を塩化メチレンに溶解し、これをメチル 4-アミノチオフェン-3-カルボキシレート311mg の110mlピリジン溶液に0°Cで滴下、室温で2時間攪拌後、ピリジンを減圧下留去した。残留物をテトラヒドロフラン、酢酸エチルに溶解し、2N-HCl 水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をメタノール(80ml), THF(80ml)に溶解し、大過剰な2N-NaOHを加え室温で一晩攪拌した。反応終了後、1N-塩酸を加え、減圧下有機溶媒を留去、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られたカルボン酸292mgをTHF(15ml)とクロロホルム(15ml)を加え、2-CHLORO-1-METHYLPYRIDINIUM IODIDE 182mg、Butane-1-sulfonic acid amide 90mg、1;8-DIAZABICYCLO [5,4,0] -7-UNDECENE (DBU) 0.178ml を加え、室温にて一晩攪拌後、55°Cで攪拌後、減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)で精製後、減圧濃縮乾固し、合成実施例 1 9 化合物189mgを得た。MS(ESI) m/z : 562( MH+ )。

実施例 2 3 の化合物についての合成について例示する。

合成例 2 3 で用いたチアゾール環を持つ安息香酸は、合成実施例 2 の合成中間体の合成方法にて合成し、合成原料とした。アルゴン雰囲気下で、得られた安息香酸1418mgに対しチオニルクロライド6mlを加え60°Cで2時間攪拌後、チオニルクロライドを減圧下留去した。残留物を塩化メチレンに溶解し、これを Anthranilic acid ethylester 0.631mlの20mlピリジン溶液に0°Cで滴下、室温で2時間攪拌後、ピリジンを減圧下留去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、2N-HCl 水

溶液及び飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をメタノール (50ml) , THF(50ml)に溶解し、大過剰量の2N-NaOHを加え室温で16 h攪拌した。反応終了後、1 N-塩酸を加え、減圧下有機溶媒を除去、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残留物を再結晶により精製しカルボン酸を得た。得られたカルボン酸542mgをTHF(15ml)とクロロホルム(15ml)に溶解し、2-CHLORO-1-METHYL PYRIDINIUM IODIDE 342mgを加え、一晩攪拌後、減圧下濃縮し、酢酸エチル:n-ヘキサンで懸濁後濾取して、粉末で Benzo[d][1,3]oxazin-4-one 誘導体 466mgを得た。MS(ESI) m/z : 467( MH+ )。得られた Benzo[d][1,3]oxazin-4-one 誘導体 466mgを1,4-ジオキサン(20ml)に溶解し、ベンゼンスルfonylアミド 157mg、1,8-DIAZABICYCLO[5.4.0]-7-UNDECENE (DBU) 0.299mlをそれぞれ加え、90°Cで、一晩攪拌後、減圧下濃縮し、1 M 塩酸5mlと酢酸エチル5mlを加え攪拌後に分層し、有機層を1 M 塩酸2mlで洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)で精製後、減圧濃縮乾固し、合成実施例23化合物 410mg、粉末として得た。MS(ESI) m/z : 624( MH+ )。

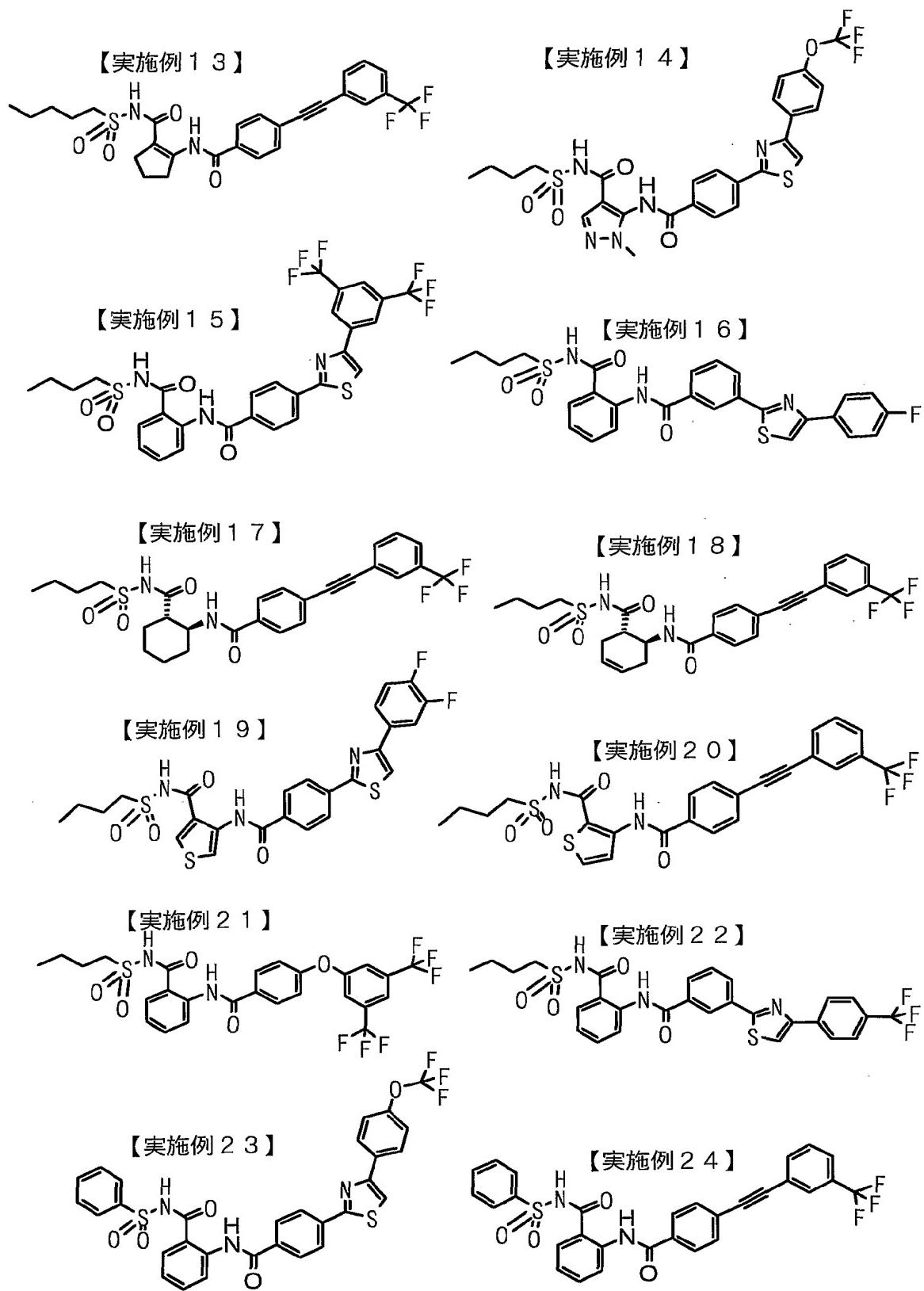
実施例36の化合物についての合成について例示する。

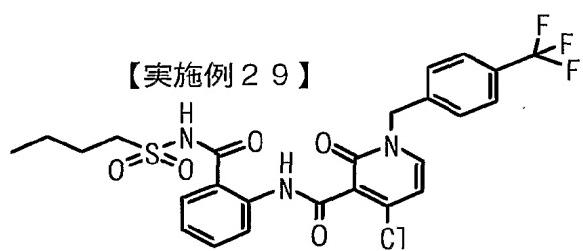
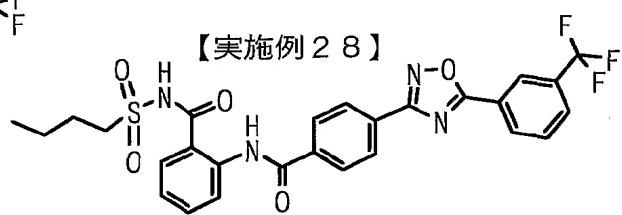
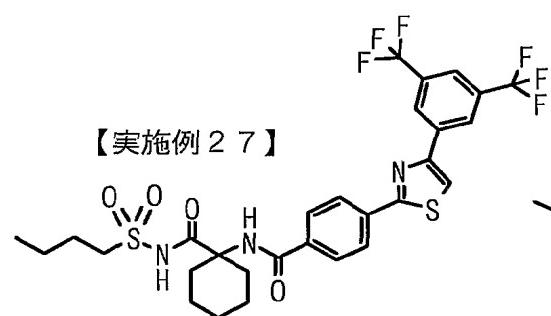
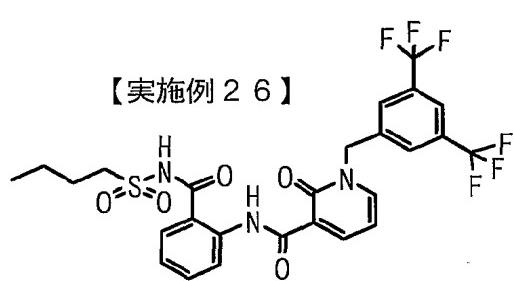
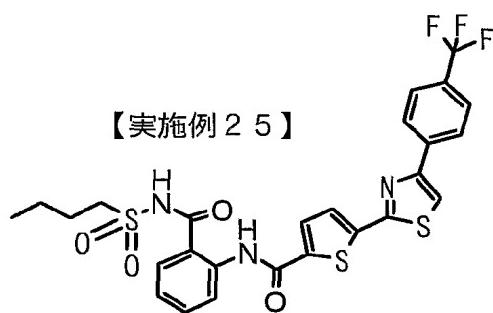
実施例23の合成中間体である Benzo[d][1,3]oxazin-4-one 誘導体 21mg をピリジン3mlに溶かし、2-アミノ-4-メチルチアゾール 5mg、2-tert-Butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro 1,3,2-diazaphosphorine (BEMP) を数滴加え、108°Cで、30分間攪拌後、減圧下濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)で精製後、減圧濃縮乾固し、合成実施例36の化合物を得た。MS(ESI) m/z : 581( MH+ )。

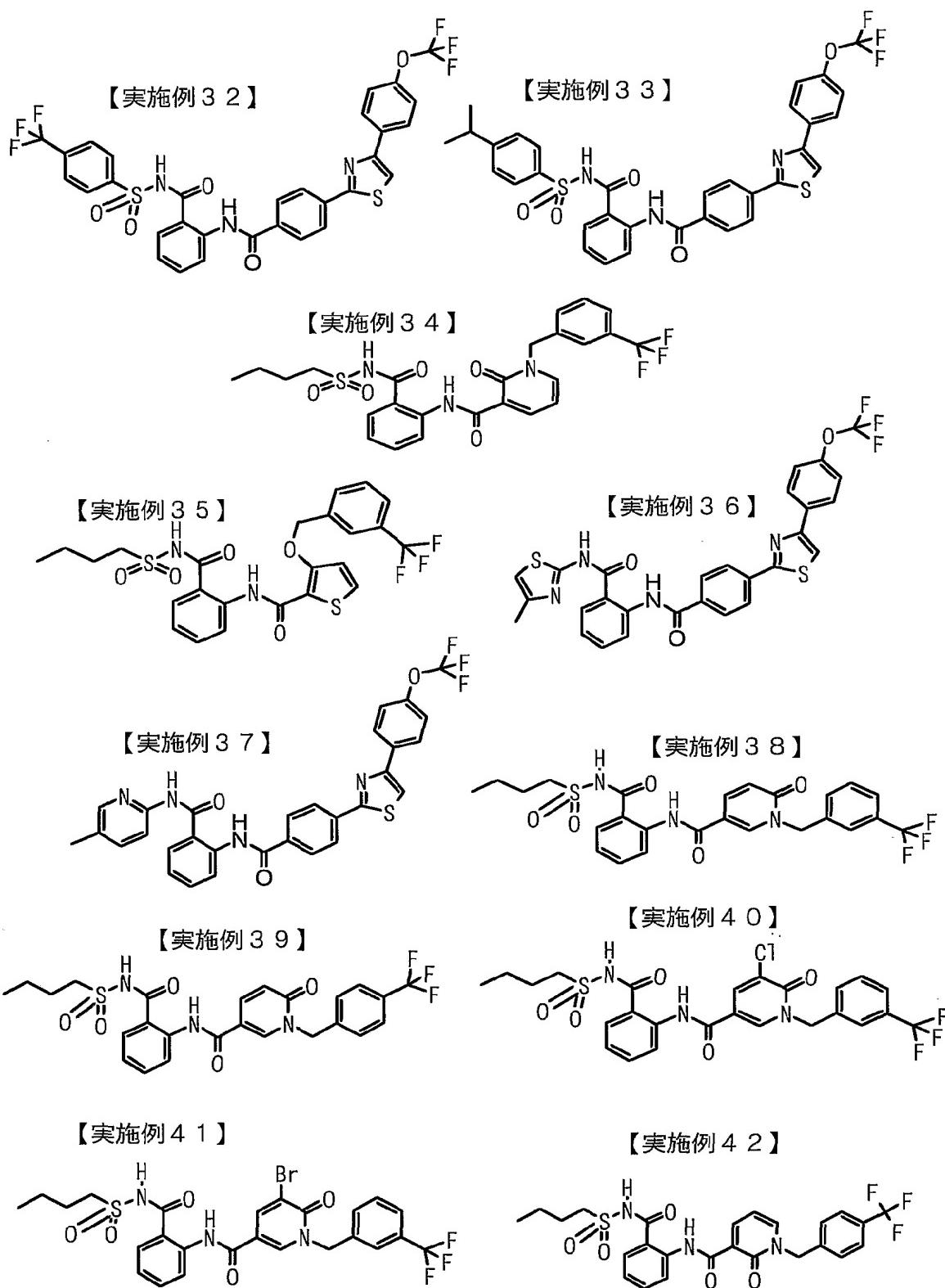
実施例3 7の化合物についての合成について例示する。

実施例2 3の合成中間体である Benzo[d][1,3]oxazin-4-one 誘導体 21mg をピリジン3mlに溶かし、6-アミノ-3-ピコリン 5mg、2-tert-Butyli mino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro 1,3,2-diazaphosphorine (BEMP) を数滴加え、108°Cで、30分間攪拌後、減圧下濃縮し、クロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2）で精製後、減圧濃縮乾固し、合成実施例3 7の化合物を得た。MS(ESI) m/z : 575( MH+ )。

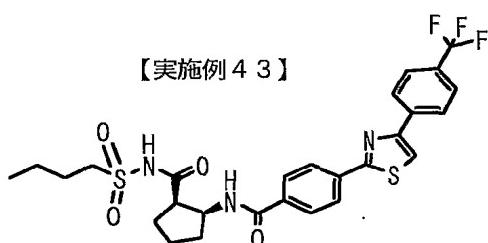
得られた化合物の構造式を次に示す。



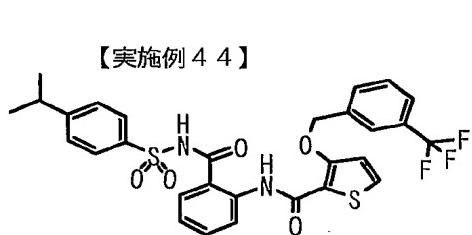




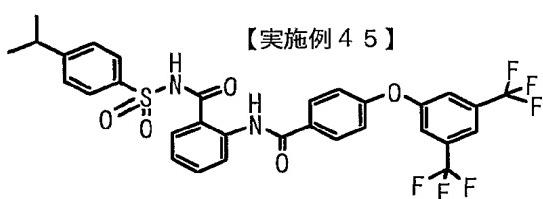
【実施例 4 3】



【実施例 4 4】



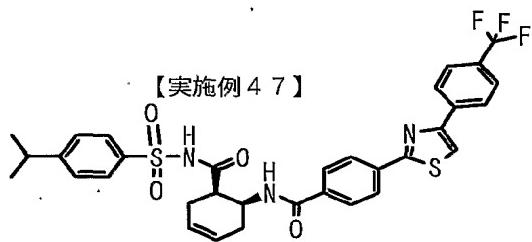
【実施例 4 5】



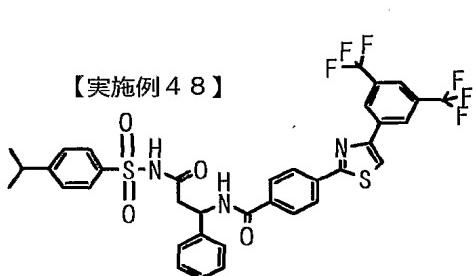
【実施例 4 6】



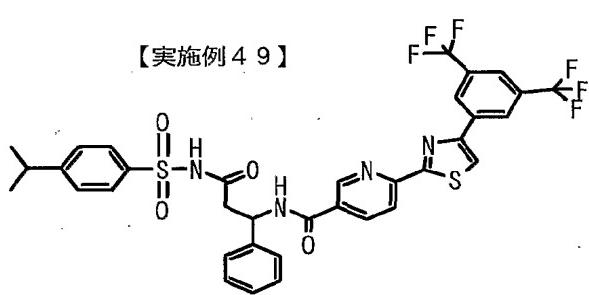
【実施例 4 7】



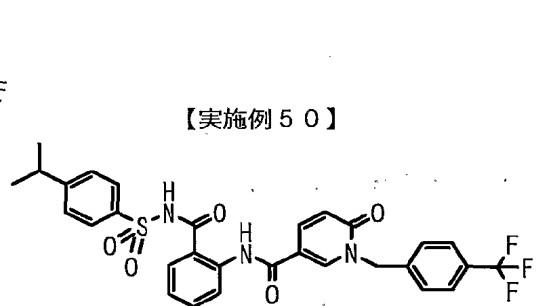
【実施例 4 8】



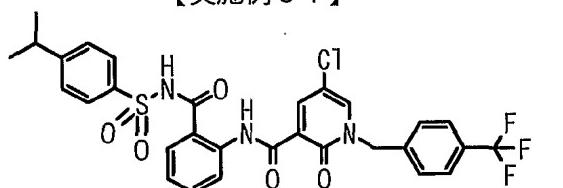
【実施例 4 9】



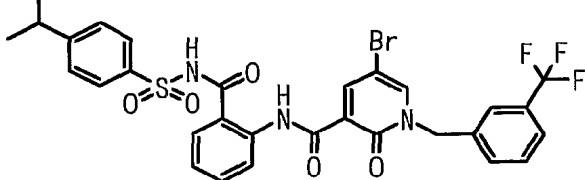
【実施例 5 0】



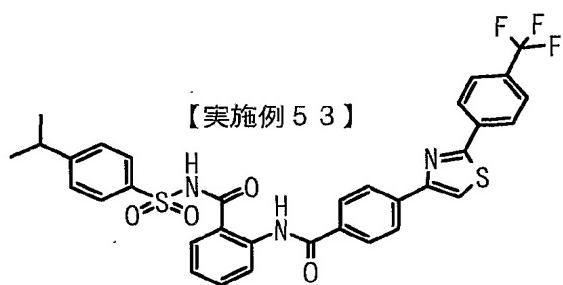
【実施例 5 1】



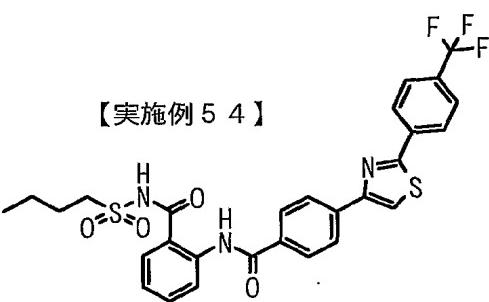
【実施例 5 2】



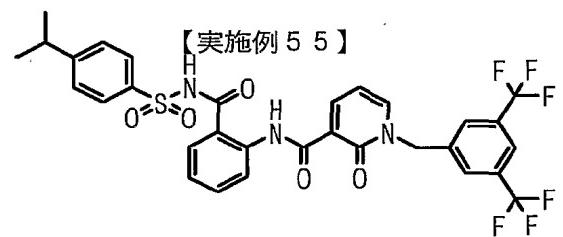
【実施例 5 3】



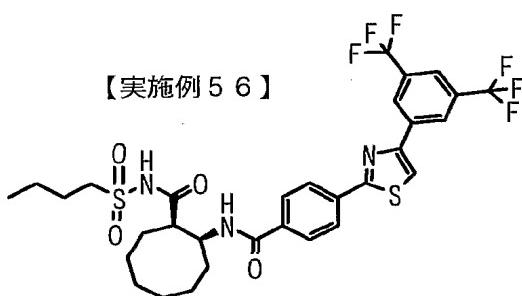
【実施例 5 4】



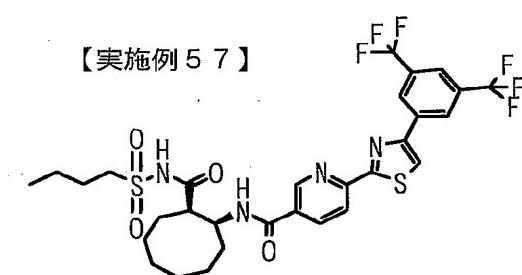
【実施例 5 5】



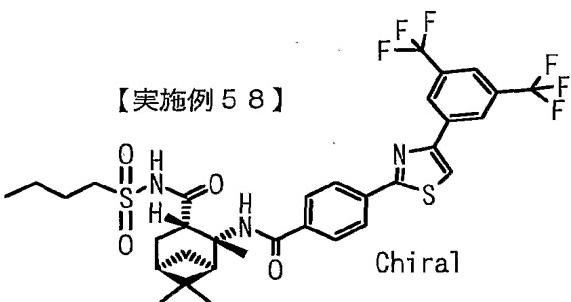
【実施例 5 6】

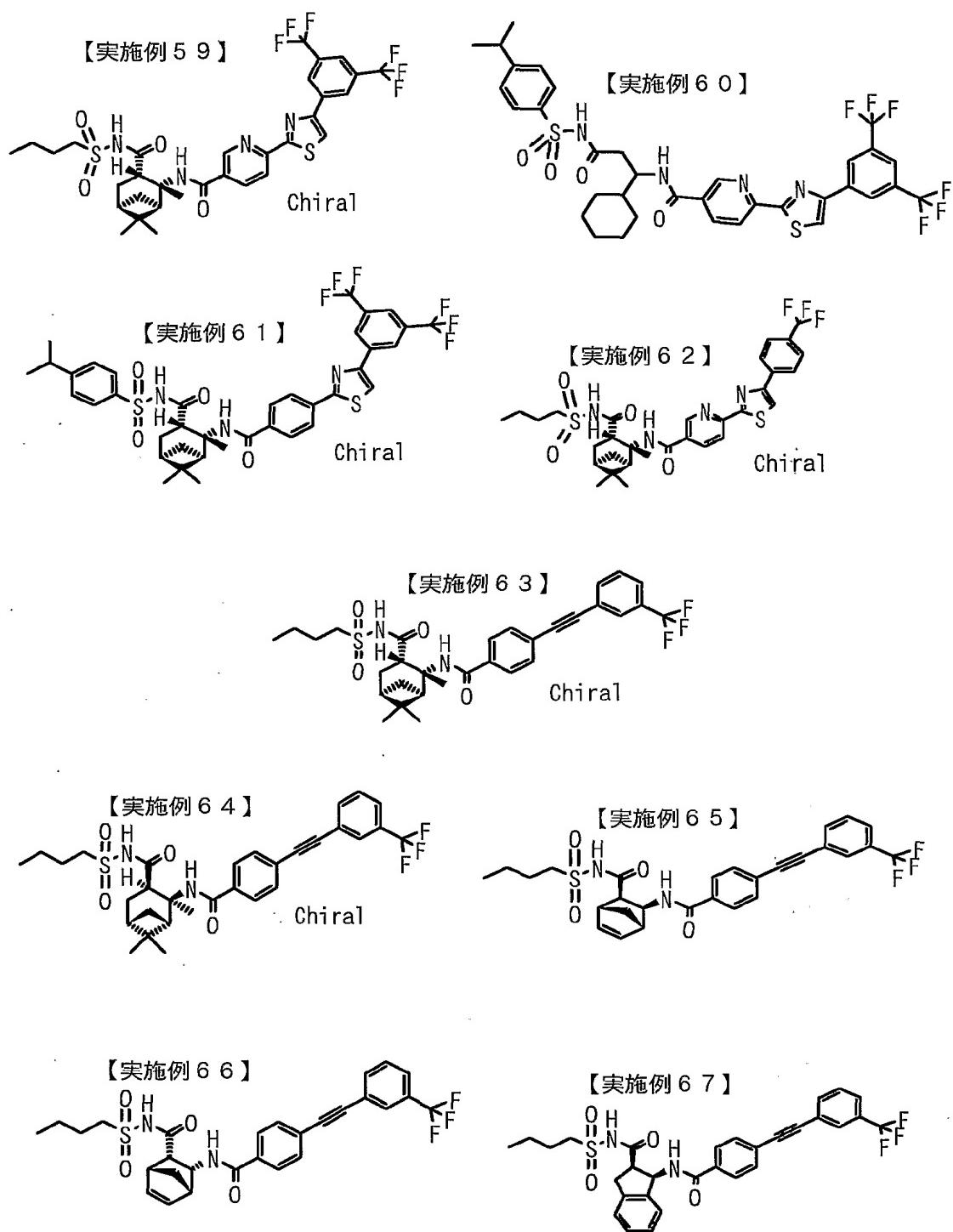


【実施例 5 7】

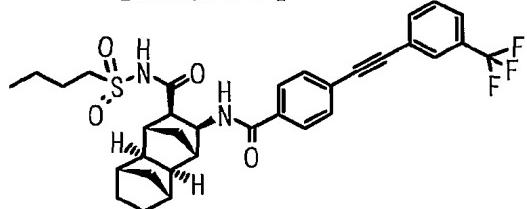


【実施例 5 8】

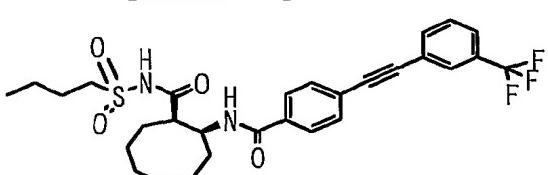




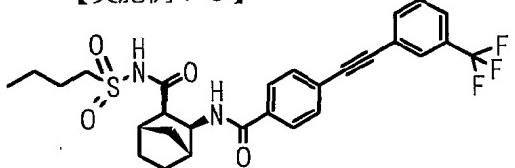
## 【実施例 6 8】



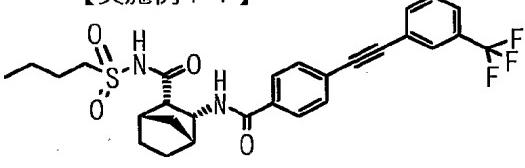
## 【実施例 6 9】



## 【実施例 7 0】



## 【実施例 7 1】



得られた化合物の質量分析データを、下記に示す。

実施例No.	MS(ESI)(MH+)	実施例No.	MS(ESI)(MH+)
13	533	42	536
14	608	43	580
15	656	44	603
16	538	45	651
17	535	46	598
18	533	47	654
19	562	48	746
20	535	49	747
21	589	50	598
22	588	51	633, 635
23	624	52	677
24	549	53	650
25	594	54	588
26	604	55	666
27	662	56	690
28	573	57	691
29	570	58	716
30	617	59	717
31	591	60	753
32	692	61	778
33	666	62	649
34	536	63	589
35	541	64	589
36	581	65	545
37	575	66	545
38	536	67	569
39	536	68	613
40	570, 572	69	563
41	615	70	547
		71	547

## 薬理試験例1：ACC阻害活性の測定

### 1. ACCの精製

雄性SD系ラットを2日間絶食後、高ショ糖食（成分）を2日間与え、エーテル麻醉下に下大静脈を切開し、放血した後、速やかに肝臓を取り出した。氷冷した緩衝液A（225 mM mannitol、75 mM sucrose、10 mM Tris-HCl（pH 7.5）、0.05 mM EDTA、5 mM potassium citrate、2.5 mM MgCl<sub>2</sub>、10 mg/L pepstatin A、10 mg/L leupeptin、1 mM PMSF）中で、ポリトロンホモジナイザーでホモジナイズした。肝重量に対して、9倍量の緩衝液Aを加え、1000 gで10分間遠心分離した後、上清を採取し、更に、17000 gにて10分間遠心分離した。

得られた上清に、35%飽和となるよう硫酸アンモニウムを加え、45分間攪拌した後、17000 gにて10分間遠心分離した。得られた沈殿に緩衝液B（100 mM Tris-HCl（pH 7.5）、500 mM NaCl、1 mM EDTA、0.1 mM DTT、10% glycerol、10 mg/L pepstatin A、10 mg/L leupeptin、0.5 mM PMSF）を加え、溶解した後、4000 gにて20分間遠心分離した。上清を緩衝液C（100 mM Tris-HCl（pH 7.5）、500 mM NaCl、1 mM EDTA、0.1 mM DTT、5% glycerol）に対して一晩透析した。

透析した上清を5 μMのフィルターで濾過した後、monomeric avidin sepharoseカラムにアプライし、緩衝液Bで洗浄した後、2 mM d-biotinを含む緩衝液BでACを溶出した。

### 2. ACC阻害活性の測定

前記実施例で製造した化合物をそれぞれDMSOに溶解し、ガラスバイアルに入れ、ACCを含む250 μlの反応液1（40 mM Tris-HCl（pH 7.5）、40 mM MgCl<sub>2</sub>、40 mM sodium citrate、2 mM DTT）を加え、恒温槽にて37°Cで30分間加温した後、氷冷した。反応液1に、[14C]-NaHCO<sub>3</sub>を含む250 μlの反応液2（40 mM Tris-HCl（pH 7.5）、2 mM DTT、8 mM ATP、0.5 mM acetyl CoA）を加え、37°Cで1

0分間加温した後、1N HClを100  $\mu$ l添加し、反応を停止させた。遠心エバポレーターにて反応液中の水分を除去した後、シンチレーターを加え、固体成分を溶解し、液体シンチレーションカウンターにて<sup>14</sup>Cの放射能を測定した。各化合物のACC阻害活性を、以下の式より算出し、50%阻害が得られる濃度（IC50）を求めた。その結果を表1に示す。また、化合物濃度1  $\mu$ MでのACC阻害濃度で評価した結果については表1-2に示す。

表1－2

実施例 No.	ACC Inhibition (%)	実施例No.	ACC Inhibition (%)
13	12	43	13
14	5	44	21
15	99	45	96
16	63	46	35
17	27	47	38
18	50	48	24
19	78	49	49
20	71	50	28
21	11	51	13
22	58	52	38
23	97	53	100
24	46	54	96
25	97	55	34
27	19	56	66
28	28	57	54
29	34	58	80
30	100	59	80
31	100	60	46
32	100	61	33
33	100	62	29
34	16	63	32
35	14	64	61
36	30	65	24
37	46	66	9
38	24	67	28
39	18	68	32
40	12	69	29
41	6	70	28
42	4	71	42

$$\text{ACC阻害率 (\%)} = \{1 - (a-c)/(b-c)\} \times 100$$

a : 被験薬添加時の放射能

b : 被験薬非添加時の放射能

c : ブランク\*

\*反応液1と反応液2を混合する前に、あらかじめ反応液1に1N HCl 100  $\mu\text{l}$ を加えたもの

**薬理試験例2：糖尿病モデルKK-Ayマウスにおける抗肥満作用、高脂血症改善効果、血糖降下作用および耐糖能改善効果**

雄性KK-Ayマウスを血糖値および血漿中トリグリセライド値について、群間で差がでないように群分けを行い、前記実施例で製造した化合物58.3～175 mg/kgを1日に2回4日間強制経口投与した。対照としてKK-Ayマウスに賦形剤のみを投与した。投与最終日に摂食下にて血漿中トリグリセライド、血糖および体重を測定した。更に、投与終了後に一晩絶食した後、経口糖負荷試験（2 g/kgのグルコースを強制経口投与し、投与180分後まで、経時的に血糖を測定）を行い、耐糖能を評価した。抗肥満作用については、投与初日の体重を100%として、投与終了日の相対体重を百分率で求め、評価した（表2）。また、高脂血症改善効果および血糖降下作用については、以下の式に従い、投与終了後の低下率を求め、評価した（表3：高脂血症改善効果、表4：血糖降下作用）。

$$\text{血漿中トリグリセライド (または血糖) 低下率 (\%)} = \{1-a/b\} \times 100$$

a : 化合物投与群の血漿中トリグリセライド濃度（または全血中グルコース濃度）

b : 対照群の血漿中トリグリセライド濃度（または全血中グルコース濃度）

体重耐糖能改善効果については、グルコース投与180分までの血糖推移曲線から血糖のAUCを算出した後、 $\Delta\text{AUC}$ を指標に評価した。尚、 $\Delta\text{AUC}$ は、以下の式

より算出した。その結果を表5に示す。

$$\Delta \text{AUC} = (\text{対照群のAUCの平均値}) - (\text{化合物投与群のAUCの平均値})$$

表1 ACC阻害活性

化合物名	ACC阻害活性 (IC50, uM)
実施例1化合物	3.12
実施例4化合物	3.69
実施例5化合物	7.67
実施例6化合物	1.00

表2 抗肥満作用

化合物名	投与量 (mg/kg)	相対体重 (%)
実施例1化合物	175	93.9

表3 高脂血症改善効果

化合物名	投与量 (mg/kg)	血漿中トリグリセライド 低下率 (%)
実施例1化合物	175	31.7

表4 血糖低下作用

化合物名	投与量 (mg/kg)	血糖	
			低下率 (%)
実施例1 化合物	175		46.2
実施例4 化合物	175		11.2

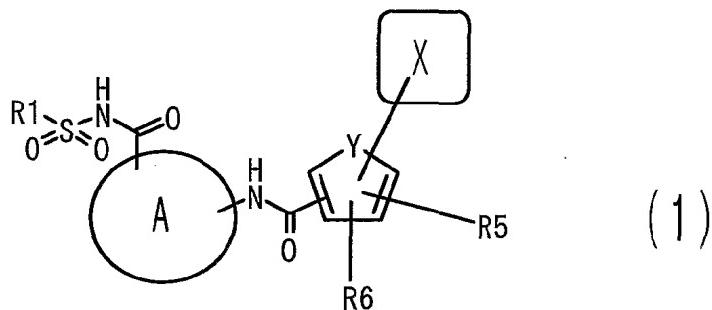
表5 耐糖能改善効果

化合物名	投与量 (mg/kg)	耐糖能改善効果	
			( $\Delta AUC$ , mg/dl/180 min)
実施例1 化合物	175		392.5
実施例4 化合物	175		83.9

本発明のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体は、従来の抗肥満薬およびインスリン抵抗性改善薬とは異なるメカニズムで、肥満症および肥満によって誘発される高脂血症、脂肪肝ならびにインスリン抵抗性に基づくと考えられる耐糖能異常、糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症）、高血圧および動脈硬化症の治療が可能であり、これら疾患の治療薬として極めて有用である。

## 請求の範囲

1. 下記一般式（1）で示されるN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。



(式中、R 1 は、

置換もしくは無置換のC1～C20のアルキル基、置換もしくは無置換のC2～C20のアルケニル基、置換もしくは無置換のC2～C20のアルキニル基、置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換の芳香族複素環基、置換アミノ基、置換もしくは無置換のC1～C20のアルコキシル基、置換もしくは無置換のC2～C20のアルケニルオキシ基、置換もしくは無置換のC2～C20のアルキニルオキシ基またはR 2-O-で表される基（式中、R 2 は置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基または置換もしくは無置換の芳香族複素環基であり）であるか、又は

R 1-SO2-は、置換又は無置換の複素環基に置き換えたものであり、

Yは、-CR3=CR4-、-CO-NR3-、-NR3-CO-、-N=CR3-もしくは-CR3=N-で表される基または硫黄原子もしくは酸素原子であり、

一般式（1）中、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6はそれぞれ同じでも異なってもよく、

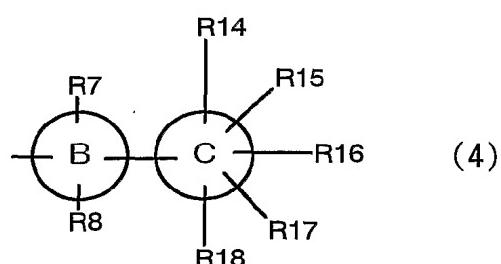
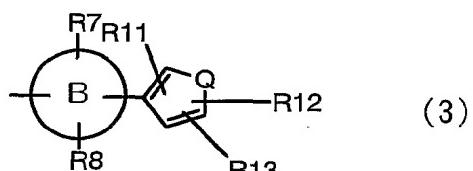
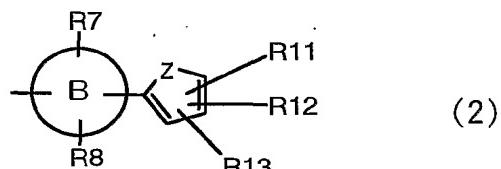
R 3、R 4、R 5、R 6は、

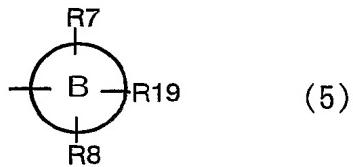
それぞれ置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換のC1～C1

2のアルキル基、置換もしくは無置換のC2～C12のアルケニル基、置換もしくは無置換のC2～C12のアルキニル基、または置換もしくは無置換のC1～C12のアルコキシル基、水素原子、水酸基、メルカプト基、置換もしくは無置換のC1～C12の置換アミノ基、置換もしくは無置換のC1～C6のアルキルチオ基、ニトロ基、ハロゲン原子またはシアノ基であり、

A部分は、置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換の芳香族複素環基、置換もしくは無置換の環状アルキル基、無置換もしくは置換の環状アルケニル基、置換もしくは無置換の非芳香族複素環基又は環状置換基を有するアルキレン基であり、

Xは、一般式(2)、(3)、(4)、(5)、R20のいずれかで表され、





一般式(2)、(3)、(4)、(5)中のR7、R8、R9、R10、R11、R12、R13、R14、R15、R16、R17、R18、R19は、それぞれ同じでも異なってもよく、置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換のC1～C12のアルキル基、置換もしくは無置換のC2～C12のアルケニル基、置換もしくは無置換のC2～C12のアルキニル基、または置換もしくは無置換のC1～C12のアルコキシル基、水素原子、水酸基、メルカプト基、置換もしくは無置換のC1～C12の置換アミノ基、置換もしくは無置換のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキルチオ基、ニトロ基、ハロゲン原子、またはシアノ基であり、

Zは-CR9=CR10-、-N=CR9-もしくは-CR9=N-で表される基または硫黄原子もしくは酸素原子であり、

Qは-CR9=N-で表される基または硫黄原子もしくは酸素原子であり、

環Bは、

置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基、環の員数が4から9の置換もしくは無置換である複素環、無置換または置換の環状アルキル基、無置換または置換の環状アルケニル基を含み、

環Cは、

ピリジン環、フラン環、チオフェン環をのぞいた置換もしくは無置換の芳香族複素環基、置換もしくは無置換の環状アルキル基、無置換または置換の環状アルケニル基であり、

R20は、

置換もしくは無置換のC1～C12のアルキル基、置換もしくは無置換のC2～C12のアルケニル基、置換もしくは無置換のC2～C12のアルキニル基、または置換もしくは無置換のC1～C12のアルコキシル基、水素原子、水酸基、メルカプト基、置換もしくは無置換のC1～C12の置換アミノ基、置換もしくは無置換のC1～C6のアルキルチオ基、ニトロ基、ハロゲン原子、またはシアノ基であり、

また、R 7とR 8は、一般式(1)中のR 3、R 4、R 5、R 6あるいは一般式(2)、(3)、(4)、(5)中のR 9、R 10、R 11、R 12、R 13、R 14、R 15、R 16、R 17、R 18、R 19のいずれかと共有結合して、環構造をとるものも含む。)

## 2. 式(1)において、

R 1が、置換もしくは無置換のC1～C20のアルキル基、置換もしくは無置換のC2～C20のアルケニル基、置換もしくは無置換のC2～C20のアルキニル基、置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換の芳香族複素環基、置換アミノ基、置換もしくは無置換のC1～C20のアルコキシル基、置換もしくは無置換のC2～C20のアルケニルオキシ基、置換もしくは無置換のC2～C20のアルキニルオキシ基またはR 2—O—で表される基(式中、R 2は置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基または置換もしくは無置換の芳香族複素環基であり)、

Yが、-CR<sub>3</sub>=CR<sub>4</sub>-、-N=CR<sub>3</sub>-もしくは-CR<sub>3</sub>=N-で表される基または硫黄原子もしくは酸素原子であり、

A部分が、置換もしくは無置換の芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換の芳香族複素環基、置換もしくは無置換の環状アルキル基、無置換もしくは置換の環状アルケニル基である請求項1記載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体または医薬的に許容しうる塩。

3. A部分が、1, 2位または、1, 3位を置換位置とする芳香族炭化水素基、1, 2位または、1, 3位を置換位置とする芳香族複素環基、1, 2位または

、1，3位を置換位置とする環状アルケニル基、置換もしくは無置換の非環状 $\alpha$ 、 $\beta$ -アミノ酸の部分構造（アミノ酸のアミノ基とカルボニル基を除いた部分）であり、または1，1位、1，2位または、1，3位を置換基とする環状アルキル基で示される請求項1又は2記載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体または医薬的に許容しうる塩。

4. A部分が置換または無置換のフェニル基である請求項1又は2記載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

5. Xが、一般式(2)、(3)、(4)、(5)のいずれかで示される請求項2～4のいずれか1項記載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

6. Xが、R20で示される請求項2～4のいずれか1項記載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

7. Xが、R20で示され、そのR20が、アリール基が置換したエチニル基である請求項6記載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

8. Xが、R20で示され、そのR20が、フッ素原子またはフッ素原子を含む置換基が結合したアリール基が置換したエチニル基である請求項6記載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

9. Xが、一般式(2)で示される請求項2～4のいずれか1項記載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

10. Xが一般式(2)で示され、(2)式中のZが-CR9=CR10-で示される請求項4記載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体または医薬的に許容しうる塩。

11. Xが一般式(2)で示され、(2)式中のZが-CR9=CR10-で示さ、(1)式中のYが-CR3=CR4-または硫黄原子もしくは酸素原子で示される請求項4記

載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体または医薬的に許容しうる塩。

12. 一般式(2)の中の環Bが、置換もしくは無置換である環の員数が4から9の複素環で示される請求項9記載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

13. 一般式(2)の中の環Bが、置換もしくは無置換である環の員数が5の複素環で示される請求項9記載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

14. 一般式(2)の中の環Bが、チアゾール環もしくはオキサジアゾール環で示される請求項9記載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体または医薬的に許容しうる塩。

15. 請求項1～14のいずれか1項記載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とするACC活性阻害剤。

16. 請求項1～14のいずれか1項記載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とする肥満症の予防および/または治療薬。

17. 請求項1～14のいずれか1項記載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とする高脂血症の予防および/または治療薬。

18. 請求項1～14のいずれか1項記載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とする脂肪肝の予防および/または治療薬。

19. 請求項1～14のいずれか1項記載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とする血糖降下剤。

20. 請求項1～14のいずれか1項記載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とする耐糖能異常、糖尿

病の予防および/または治療薬。

21. 請求項1～14のいずれか1項記載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とする糖尿病性合併症の予防および/または治療薬。

22. 請求項1～14のいずれか1項記載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とする高血圧および動脈硬化症の予防および/または治療薬。

23. 請求項1～14のいずれか1項記載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体またはその医薬的に許容される塩と、下記A群の薬剤のいずれか一つまたは二つとを有効成分とする肥満症、高脂血症、脂肪肝の予防および/または治療薬。

A：インスリン、スルホニルウレア剤、アルファ-グリコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、PPAR-ガンマアゴニスト、PPAR-ガンマアンタゴニスト、PPAR-アルファアゴニスト、SGLT阻害剤、GLP-1受容体アンタゴニスト、DPP-IV阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、糖尿病性神経障害治療薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、抗酸化剤、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗剤、ベータ遮断薬、 $\alpha$ 1遮断薬、利尿剤、抗肥満薬、低エネルギー食。

24. 請求項1～14のいずれか1項記載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体またはその医薬的に許容される塩と、下記A群の薬剤のいずれか一つまたは二つとを有効成分とする耐糖能異常、糖尿病、糖尿病性合併症の予防および/または治療薬。

A：インスリン、スルホニルウレア剤、アルファ-グリコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、PPAR-ガンマアゴニスト、PPAR-ガンマアンタゴニスト、PPAR-アルファアゴニスト、SGLT阻害剤、GLP-1受容体アンタゴニスト、DPP-IV阻害剤、アル

ドース還元酵素阻害剤、糖尿病性神経障害治療薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、抗酸化剤、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗剤、ベータ遮断薬、 $\alpha$ 1遮断薬、利尿剤、抗肥満薬、低エネルギー一食。

25. 請求項1～14のいずれか1項記載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体またはその医薬的に許容される塩と、下記A群の薬剤のいずれか一つまたは二つとを有効成分とする高血圧、動脈硬化症の予防および/または治療薬。

A：インスリン、スルホニルウレア剤、アルファーグリコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、PPAR-ガンマアゴニスト、PPAR-ガンマアンタゴニスト、PPAR-アルファアゴニスト、SGLT阻害剤、GLP-1受容体アンタゴニスト、DPP-IV阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、糖尿病性神経障害治療薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、抗酸化剤、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗剤、ベータ遮断薬、 $\alpha$ 1遮断薬、利尿剤、抗肥満薬、低エネルギー一食。

26. 請求項1～14のいずれか1項記載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体またはその医薬的に許容される塩と、下記A群の薬剤のいずれか一つまたは二つとを有効成分とする血糖降下剤。

A：インスリン、スルホニルウレア剤、アルファーグリコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、PPAR-ガンマアゴニスト、PPAR-ガンマアンタゴニスト、PPAR-アルファアゴニスト、SGLT阻害剤、GLP-1受容体アンタゴニスト、DPP-IV阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、糖尿病性神経障害治療薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、抗酸化剤、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗剤、ベータ遮断薬、 $\alpha$ 1遮断薬、利尿剤、抗肥満薬、低エネルギー一食。

27. 請求項1～14のいずれか1項記載のN-アルキルスルフォニル置換アミド誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/00098

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C311/51, A61K31/18, 31/426, 31/427, 31/4245, A61K31/381, 31/4412, 31/4439, 31/64, 38/28, 45/00, A61K31/155, A61P1/16, 3/04, 3/06, 3/10, 9/10, A61P9/12, 13/12, 25/00, 27/02,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C311/51, A61K31/18, 31/426, 31/427, 31/4245, A61K31/381, 31/4412, 31/4439, 31/64, 38/28, 45/00, A61K31/155, A61P1/16, 3/04, 3/06, 3/10, 9/10, A61P9/12, 13/12, 25/00, 27/02,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CA (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/69432 A1 (Teijin Ltd.), 23 November, 2000 (23.11.00), & EP 1179341 A1	1
X	WO 00/20358 A2 (Agouron Pharmaceuticals, Inc.), 13 April, 2000 (13.04.00), & EP 1105120 A2 & JP 2002-535244 A	1
X	WO 95/35308 A1 (Vertex Pharmaceuticals, Inc.), 28 December, 1995 (28.12.95), & EP 784628 A1 & JP 10-504285 A	1
X	JP 11-171847 A (Fujirebio Inc.), 29 June, 1999 (29.06.99), Pages 2 to 7 (Family: none)	1-27

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
15 April, 2003 (15.04.03)

Date of mailing of the international search report  
06 May, 2003 (06.05.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP03/00098

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 11-171848 A (Fujirebio Inc.), 29 June, 1999 (29.06.99), Pages 2 to 7 (Family: none)	1-27
X	JP 11-171856 A (Fujirebio Inc.), 29 June, 1999 (29.06.99), Pages 2 to 7 (Family: none)	1-27

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP03/00098

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))Int.Cl<sup>7</sup> 43/00, C07D213/82, 277/30, 333/40, 417/04, C07D417/12, 217/06

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 43/00, C07D213/82, 277/30, 333/40, 417/04, C07D417/12, 217/06

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C17 C07C 31 1/51, A61K 31/18, 31/426, 31/427, 31/4245,  
 A61K 31/381, 31/4412, 31/4439, 31/64, 38/28, 45/00,  
 A61K 31/155, A61P 1/16, 3/04, 3/06, 3/10, 9/10,

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C17 C07C 31 1/51, A61K 31/18, 31/426, 31/427, 31/4245,  
 A61K 31/381, 31/4412, 31/4439, 31/64, 38/28, 45/00,  
 A61K 31/155, A61P 1/16, 3/04, 3/06, 3/10, 9/10,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/69432 A1(Teijin Limited) 2000.11.23 & EP 1179341 A1	1
X	WO 00/20358 A2(Agouron Pharmaceuticals, Inc.) 2000.04.13 & EP 1105120 A2 & JP 2002-535244 A	1
X	WO 95/35308 A1(Vertex Pharmaceuticals, Inc.) 1995.12.28 & EP 784628 A1 & JP 10-504285 A	1
X	JP 11-171847 A(富士レビオ株式会社) 1999.06.29 第2-7頁 (ファミリーなし)	1-27

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15.04.03

国際調査報告の発送日

06.05.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

前田 憲彦

印

4H 8318

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 11-171848 A(富士レビオ株式会社)1999.06.29 第2-7頁 (ファミリーなし)	1-27
X	JP 11-171856 A(富士レビオ株式会社)1999.06.29 第2-7頁 (ファミリーなし)	1-27

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

I n t . C 1<sup>7</sup> A 6 1 P 9 / 1 2, 1 3 / 1 2, 2 5 / 0 0, 2 7 / 0 2, 4 3 / 0 0,  
C 0 7 D 2 1 3 / 8 2, 2 7 7 / 3 0, 3 3 3 / 4 0, 4 1 7 / 0 4,  
C 0 7 D 4 1 7 / 1 2, 2 7 1 / 0 6

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

I n t . C 1<sup>7</sup> A 6 1 P 9 / 1 2, 1 3 / 1 2, 2 5 / 0 0, 2 7 / 0 2, 4 3 / 0 0,  
C 0 7 D 2 1 3 / 8 2, 2 7 7 / 3 0, 3 3 3 / 4 0, 4 1 7 / 0 4,  
C 0 7 D 4 1 7 / 1 2, 2 7 1 / 0 6